

Über den Einfluss der Radix Gentianae auf
die periphere Pansenautomatie und die Gasbildung
im Panseninhalt des Rindes

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der veterinär-medizinischen
Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

WERNER BAUMANN

Tierarzt von Embs (VS)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Graf

Zürich 1953

Buchdruckerei A. Schöb, Zürich 57



Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. <i>Einleitung und Fragestellung</i>	7
II. <i>Allgemeiner Teil</i>	11
A. Übersicht der Literatur über Bewegungen und Vorgänge im Inhalt der Vormägen	11
a) Die Innervation	11
b) Die Zufuhrwege und Beschaffenheit des Inhaltes	12
c) Das Wesen der Symbionten	13
d) Die bakterielle Gärung	13
B. Tierärztlicher Begriff und die Wirkung der Amara	14
C. Radix Gentianae	17
a) Die Geschichte der Radix Gentianae	17
b) Die wichtigsten Arten	18
D. Übersicht über die chemische Zusammensetzung	21
E. Therapeutische Anwendung der Radix Gentianae und ihrer Zubereitungen	26
III. <i>Experimenteller Teil</i>	29
A. Der Einfluß auf die Bewegungen der überlebenden Pansen- und Labmagenstreifen des Rindes	30
1. Organmaterial und Versuchsanordnung	30
2. Ergebnisse	30
a) Die Bewegungen vor dem Einfluß der Gentiana-Stoffe	30
b) Die Wirkungen der Gentiana-Stoffe	32
1. Radix Gentianae plv.	32
2. Extractum Gentianae	34
3. Die Gentiana-Glykoside	36
4. Oleum Gentianae	37
B. Die Beeinflussung der Gärung durch Radix Gentianae plv., Extractum Gentianae siccum, Gentiana-Glykoside und durch Oleum Gentianae	39
1. Einleitung	39
2. Das Versuchsmaterial	40

a) Der Pansensaft	40
b) Die verwendeten Stoffe	40
c) Die Methodik	41
d) Der Vorgang	41
e) Die Versuchsergebnisse	41
1. Radix Gentianae pty.	41
2. Extractum Gentianae	42
3. Radix Gentianae und Extractum Gentianae	43
4. Extractum Gentianae an Zellulose gebunden	44
5. Radix Gentianae und Extractum Gentianae mit Glukosezusatz	45
6. Radix Gentianae, Extractum Gentianae und die Enzianglykoside	45
7. Oleum Gentianae	46

IV. <i>Schlußfolgerungen</i>	49
--	----

Literaturverzeichnis	51
--------------------------------	----



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507222_0125

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Jedes pharmakologische Gesamtbild im Organismus geht von Orten erster Einwirkung aus, vermehrt sich mit fortschreitender Resorption und entwickelt sich nach physiologischen Zusammenhängen zwischen den Organsystemen. Da es sich dabei um qualitativ oder quantitativ körperfremde Stoffe handelt, so tritt gegenüber bestehender Funktion eine Änderung ein, die man «Wirkung» nennt. Sie läßt sich also nur beurteilen, wenn Art und Ausmaß der Funktion vorher bekannt sind: sogar zahlenmäßig ausdrücken, wenn jene meßbar ist. Damit wird es auch möglich, eine Wirkung als Beziehung einer Größe zur Zeit auszudrücken. (*Graf* [18]).

Man kann nun aus jedem pharmakologischen Wirkungsbilde Einzelercheinungen untersuchen, um ihre Bedeutung für das Gesamtgeschehen zu umschreiben, das Verhältnis zur Wirkung auf bestimmte Wirkstoffmengen festzustellen.

So ist es z. B. möglich, überlebende Organe dazu heranzuziehen und deren Verhalten zu analysieren. Die Reichweite solcher Ergebnisse für die Stellung dieser Wirkung innerhalb derjenigen am ganzen Tiere ist vorsichtig und nicht zu groß zu fassen. Man kann die Wirkung an isolierten Organen nur dann verwerten, wenn im Gesamtbilde diese Organe gleichsinnig arbeiten: d. h. sie also mitbeeinflußt sein können, wenn sie in den Konzentrationsbereich des Wirkstoffes gelangen. Das darf für viele Fälle wohl über die durchströmende Versorgung mit wirkstoffführendem Blute angenommen werden.

Besonders wichtig ist das pharmakologische Verhalten der Vormägen als ganzes System und von verdauungsphysiologischen Standpunkten aus auch sein Inhalt.

Die Vormägen bilden in funktioneller und verdauungsschemischer Hinsicht eine Einheit. Klinisch ist bekannt, daß Bewegungsstörungen des einen oder anderen Magens nicht nur das System selbst in Mitleidenschaft ziehen, sondern die Verdauungsarbeit überhaupt. *Graf* (19) hat die Vormägen von diesem Standpunkte aus einer gesamt-pharmakologischen Betrachtung unterzogen und auf die gegenseitige Beeinflussung von Inhalt und koordinierter Bewegung hingewiesen.

Für jeden Wirkstoff, wenn er auf natürlichem Wege in das Vormagensystem gelangt, kann man entsprechend den einleitenden Bemerkungen die Frage stellen:

Ist die Wirkung

1. rein peripher auf die Tätigkeit der autonom gesteuerten Muskulatur der Pansenwand,
2. auf den Inhalt als System aufgenommener Pflanzenmasse mit Produktion symbiotischer Tätigkeit der mikrobiellen Flora und Fauna gerichtet?

Die Ergebnisse sind insofern ein Beitrag zur Pansenpharmakologie als sie *eine* von mehreren Grundlagen erkennen lassen:

- a) *für die Bewegung*: die in der Wand liegenden Wirkungspunkte; die Fragestellung ist also ähnlich wie bei anderen autonom peripher innervierenden Hohlorganen,
- b) *für den Inhalt*: die Verhältnisse liegen hier viel weniger sicher, denn der pharmakologische Eingriff erfolgt zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt in eine chemisch und strukturell stets in Umbildung begriffene, sehr komplizierte Masse.

Diese Sonderstellung des aufgenommenen pflanzlichen Futters in den Vormägen vor der Einwirkungsmöglichkeit der tier eigenen Verdauungsfermente hängt mit der schweren Verdaulichkeit zusammen. So erklärt es sich, daß nicht zwei gleiche Zusammensetzungen möglich sind. Denn die festen Teile, vom ersten oder wiederholten Kauen her stammend, und auch die davon sich selbständig oder durch Preßwirkungen trennbaren flüssigen Anteile («Pansensaft») sind abhängig von Art und Menge der Einzelteile des Futters in dessen Gesamtheit. Dazu kommt noch das Zusammensetzungsbild der mikrobiellen adventiven und stomachalen Flora und Fauna.

In diesem mechanischen und chemischen Zusammenwirken spielt bei den Wiederkäuern der Speichel eine große Rolle. Nicht nur wird er entsprechend geringem Wassergehalt des Futters kompensatorisch in erhöhten Mengen gebildet, sondern durch seine Alkaliionen puffert er auch durch Gärung (Symbionten) entstehende Säuren. Dadurch ist kaum wahrscheinlich, daß unter normalen Verhältnissen eine durchgreifende Säuerung eintritt, so daß man in den Speiseschichten oben und an der Magenwand alkalische, von der Speichelwirkung nicht betroffene tiefere, dagegen mehr oder weniger saure Reaktion findet. Übrigens nimmt der Panseninhalt auch bei Einwirkungsmöglichkeiten der Luft bald alkalischen Charakter an. *Mangold* (32) gibt für den Pansensaft einen pH-Wert von 8,8 an. Diese pH-Lage ist für die fermentative Arbeit der Mikroben offenbar sehr wichtig, allgemein ist ja den Fermenten ein pH-Optimum eigen. Es ist klar, daß Neuaufschlüsse von Futtermassen, etwa beim Wiederkauen, wieder zu Schwankungen im pH-Milieu führen können und Ausgleichsvorgänge andauernd nötig sind. Es darf wohl vermutet werden, daß auch alkalische Produkte außerhalb der Speichelreaktion an der Pufferung beteiligt sein können.

Die zur Ausschöpfung des Nährstoff-Potentials aufgenommener Futtermassen erforderliche mechanische Freimachung der Stoffe ist nur durch die koordinierte Bewegung der Vormägen möglich. Sie stehen in engem Zusammenhang mit Futterart und -menge, das heißt mit dem Füllungszustand der Mägen. Allgemein beschleunigen und verstärken sich die Bewegungen durch den füllungsbedingten Reiz, bei zweitägigem Fasten sollen sie aufgehoben sein.

Der Labmagen steht in den einzelnen Typen seiner Bewegung in keinem direkten Zusammenhang mit den Vormägen, aber es besteht eine direkte, beidseitig ausgerichtete, reflektorische Beeinflussung zwischen Labmagen und Vormagensystem.

II. ALLGEMEINER TEIL

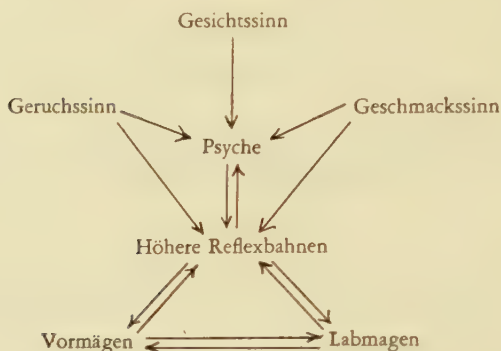
A. Übersicht der Literatur über Bewegungen und Vorgänge im Inhalt der Vormägen

a) Die Innervation

Die vegetative Innervation leitet die Koordination der Bewegungen. Sie reguliert die Kontraktionen und Dilatationen in sinngemäßer Folge. Als vegetatives Organ unterstehen die Vormägen und der Labmagen der doppelten Nervenversorgung, wobei die Wichtigkeit des Nervus Vagus als doppelte Sicherung diejenige des Nervus Sympathicus bei weitem übertrifft (*Mangold* [32], *Andres* [1]). Trotzdem ist eine absolute Ungleichwertigkeit vorhanden, da bei Durchtrennung des rechten Bauchvagus der Tod eintritt, während der Unterbruch des Linken nur vorübergehende, starke Störungen bewirkt. Die Vormägen und der Labmagen zeigen außerdem submuköse und intramuskuläre Nervenplexus mit Ganglien. Nach *Wester* (59), *Ellenberger und Schumacher* (12) befinden sich diese besonders in der Haube, und nach eigenen Erfahrungen müssen sie im dorsalen Pansengebiet in der Nähe des Verklebungsbezirkes angereichert sein (*Graf und Delak* [20]). *Foust* (15) nennt einen dort gefundenen Ganglienherd «Ganglion coeliacum mesentericum». Über die Verteilung der nervösen Elemente zur Automatie des Labmagens bestehen noch keine abschließend klärende Untersuchungen. *Lienert* (29) bewies die Eigenautomatie am Pansenstreifen in vivo, indem er mit Azetylcholin eine sofortige Kontraktion erhielt, die in einigen Fällen andauerte, in anderen aber sehr rasch wieder absank, wobei die Basis nicht immer erreicht wurde, Adrenalin und Atropin bewirkten eine Tonussenkung, Brechweinstein eine Tonussteigerung, eine Erweckung der Automatie und eine Vergrößerung der bereits vorhandenen Rhythmikbewegungen. Weitere Versuche von *Graf und Delak* (20) in gleicher Richtung führten mit Azetylcholin, Atropin und Adrenalin zum gleichen Resultat. Das Histamin erwies sich um einiges schwächer als das Azetylcholin.

Die zur korrekten, physiologischen Arbeit des Magens gehörende normale Magensekretion wird in erster Linie durch Reflexe ausgelöst, welche ihrerseits wiederum durch Sinnesindrücke oder hormonale Einflüsse (Verdauungshormon) ausgelöst werden. Diese Reflexauslösungen, welche durch den Pawlowschen Magen eindeutig gesichert sind, gelten auch für die Motorik des Vormagensystems der Wiederkäuer (*Moller* [35]). Dabei treten einerseits geruchliche und in verstärktem Maße geschmackliche Reizimpulse zur Reflexauslösung.

SCHEMA DER NERVÖSEN ABHÄNGIGKEIT



Die auf nervöser Bahn fortgeleiteten Impulse gehen primär über die höhere Reflexbahn des Nervus Vagus und beeinflussen die Vormägen und den Labmägen. Andererseits vermögen die Mägen über die höhere Reflexbahn rückwirkend auf die Psyche und den übrigen Körper eine Affektion kundzugeben. Nicht zuletzt besteht eine direkte, sehr wichtige nervöse Abhängigkeit der Vormägen und des Hauptmagens unter sich. Auf Vagus- oder parasympathische Reizung, sogenannte Cholinergie, tritt an den Erfolgsorganen allgemein eine sekretions- und bewegungsfördernde Wirkung auf. Weitere Reizmittel für den Fördernerv sind Arekolin, Azetylcholin, Cholin, Muskarin, Physostigmin, Pilokarpin, Nikotin und die Quecksilbersalze. Es wird die Kontraktionsphase gesteigert, was die Kraft- und Förderungsleistung und den Druck erhöht. Im Gegensatz dazu steht die Sympatikuswirkung mit dem Reiz Zweck der Bewegungshemmung. Die psychische Einstellung im Sinne einer Bejahung zur Nahrungsaufnahme ist von der Stärke der reflektorischen Sekretionsleistung abhängig.

b) Die Zufuhrwege und die Beschaffenheit des Inhaltes

Die Beobachtungen, die *Wester* (59) an einer Kuh mit Magenfistel machte, zeigten folgende Ergebnisse: wurde diesem Tiere nach Entleerung des Pansens Flüssigkeit gegeben, so strömt sie in den Netzmagen und den Pansen und niemals in einen anderen. Die Menge und die Art der abgeschluckten Flüssigkeit (Wasser, Milch oder Speichel) spielen keine Rolle, alles gelangt nach physiologischer Bestimmung in Haube oder Pansen. Dies hält *Wester* der Behauptung von *Ellenberger und Scheunert* (11) entgegen, die beschrieben, daß die Flüssigkeit in großen Schluckportionen in Haube und Pansen, und nur zu einem kleinen Teile durch die Speiserinne direkt in den Psalter und von dort aus durch die Psalterrinne direkt in den Labmägen, kleine abgeschluckte Mengen oder Speichel jedoch direkt durch die Speiserinne in den Psalter oder Labmägen gelangen würden. Bei jungen Kälbern

mit ausschließlicher Milchnahrung verschleißt sich die Speiserinne nach Durchtritt der Milch durch den oberen Abschnitt der Speiseröhre schlauchförmig und ermöglicht somit den Durchgang direkt in den Labmagen, da die Milch keineswegs wiedergekaut werden muß. Bei älteren Kälbern und insbesondere bei Jungrindern, wo die Vormägen zur Rauhfutteraufnahme entwickelt sind, rinnt die Flüssigkeit immer mehr zufolge mangelnden Verschlusses der Schlundrinne bereits zum größten Teil in Haube und Pansen. Nach *Graf* (19) beeinflussen bittere Tinkturen den Schlundrinnenreflex in keinem Maße. Für uns ist es höchstens in bezug auf die Gärung wichtig zu wissen, wohin die Bittermittel, hier insbesondere das Enzianwurzelpulver, gelangen. In jedem Falle ist die spezifische Wirkung im Labmagen größer, da die Vormägen nach *Colin* (9) zufolge des kutanen Pflasterepithelüberzuges eine Resorption, die in der Größenordnung der äußeren Haut gleichkommt, besitzen. Die Beeinflussung auf die Vormägen geschieht dann über die direkte Reflexbahn. (Siehe Schema)

c) Das Wesen der Symbionten

Nach *Mangold* (32) ist die *Protozoenfauna* im Wiederkäuermagen außerordentlich mannigfaltig. Die 34 verschiedenen Arten, einschließlich der Amöben und Flagellaten, die *Elery, Becker und Talbot* (10) und *Usuelli* (56) eingehend untersucht hatten, bieten der Systematik recht große Schwierigkeiten. Den weitaus größten Anteil beanspruchen die Ciliaten für sich. Durch die Variationsbreite der Arten und Formen ist eine genaue Übersicht kaum möglich. Sehr empfindlich sind die Protozoen ungünstigen Ernährungsverhältnissen gegenüber. Im Hungerzustande des Wirtstieres sterben sie je nach Art in kurzer Zeit ab, treten anderseits aber bei günstigen Bedingungen in einigen Tagen wieder auf und vermehren sich rasch zu der für optimale Verdauung notwendigen Anzahl. Ernährungsphysiologisch ist der Sinn der Panseninfusorien allgemein der, daß sie für den Wirt schwer verdauliches Eiweiß des Pflanzenfutters in leichter verdauliches, animalisches Infusorieneiweiß umbauen. Die noch wichtigere *Vormagenflora* besteht vor allem aus Bakterien (*Schizomycetes*) und Pilzen (*Fungi*) (*Spörri* [45]).

d) Die bakterielle Gärung

In den Vormägen handelt es sich hauptsächlich um eine Vergärung der Zellulose durch die Fermente der Pansenbakterien (*Spörri* 45), bei welcher beträchtliche Mengen verschiedener Gase frei werden. Als Gärprodukt bildet nach *Tappeiner* (52) die Kohlensäure mit 65 % den Hauptteil. Ihr ist Schwefelwasserstoff beigemischt, der durch die Eiweißzersetzung oder durch Reduktion abgespalten wurde. Weiter entstehen noch Methan zu 30 %, den Rest bilden Stickstoff, Sauerstoff und Wasserstoff. Durch die Gärung bilden sich außerdem noch flüchtige Fettsäuren, hauptsächlich Essigsäure und in Spuren auch Ameisensäure, Propionsäure, Buttersäure und Milchsäure.

Im Hungerzustande und bei Aufblähung des Pansens verschiebt sich das Kohlensäure-Methangas-Verhältnis je nach Fütterung stark nach der Methanseite.

Der Sinn der Zellulosevergärung besteht in der teilweisen Zerstörung der Zellen der Pflanzen zur besseren Auswertung des wertvollen Zellinhaltes (Eiweiße, Kohlenhydrate und Fette). Bei diesem Gärprozeß gehen ungefähr 10 % des Nährwertes als Gärungsaufwand verloren.

B. Tierärztlicher Begriff und die Wirkung der sog. Amara (Bittermittel)

Viele arzneilich gebrauchte Stoffe erzeugen beim Menschen den Geschmack «bitter». Sie werden daher in Lehrbüchern auch als «Bittermittel» zusammengestellt. *Moller* (35) trennt sie in Gruppen:

1. Einfache Bittermittel ohne aetherische Öle und Gerbsäuren:

Radix Calumbae
Cortex Cinchonae
Aloe
und ihre Zubereitungen,

2. Bittermittel mit aetherischen Ölen:

Radix Gentianae
Herb. Absinthii
Rhizoma Calami
Cortex Cascarillae
und ihre Zubereitungen,

3. Bittermittel mit Gerbsäuren neben anderen Stoffen:

Cortex Condurango
(Radix Gentianae),

4. Bitterschmeckende Reinstoffe:

Alkaloide: Morphin, Strychnin, Chinin u. a.
Glykoside: aus Drogen (s. o.) gereinigt dargestellt.
Anorganische Salze: Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid u. a.

Alle diese Stoffe sind unter sich chemisch nicht verwandt. Damit können sie am Geschmacksorgan auch nicht von gleicher chemischer Basis aus den organgebundenen Geschmackston «bitter» bewirken. Für den Menschen ergeben sie den definierten Geschmackston, der übereinstimmend ausgedrückt werden kann. *Die Geschmacksrichtung, welche bei Tieren erzeugt wird, ist dagegen unbekannt.* Es läßt sich bei ihnen nur sagen, ob er bei der Verabreichung zusagend oder abweisend ist (Abwehrbewegungen) (*Graf* [18]).

Um eine Beziehung aufzufinden, müssen die *objektiv* nachweisbaren Übereinstimmungen sehr kleiner Mengen bei Mensch und Tier herangezogen werden.

Die Wirkung

Der erste sichere Wirkungskreis der Bittermittel liegt in der Mundhöhle. An der Rückenseite des Gaumensegels, der Epiglottis und des freien Randes der Stimmlippen liegen die Geschmacksknospen: es sind nach *Ellenberger und Schumacher* (12) gestreckte Zellen, zwischen denen sich die Geschmacksnervenfasern verästeln. Die zentripetale Leitung der Impulse erfolgt über den Nervus lingualis, Nervus glossopharyngeus und über den Nervus vagus.

Die objektiv nachweisbaren Reaktionen des Organismus auf die von Bittermitteln ausgelösten Impulse sind Steigerung der Speichelabsonderung und reflektorische Anregung der Magendrüsen zur erhöhten Sekretion, welche die Voraussetzungen zu Verdauung und Resorption sein können. Die aromatischen Bittermittel sollen nach *Fröhner* (16) und *Brack* (5) zusätzlich eine direkte Reizung der Magenschleimhaut mit leichter Hyperämie bewirken, was eine Verstärkung der Magenperistaltik zur Folge haben kann. Aber auch eine Wirkung auf das Blutssystem kommt insofern vor, als eine Ausschwemmung von Leukozyten eintritt, aus dem lymphoiden Gewebe des Darmes angenommen, und die durch zellulären Nährstofftransport die Resorptionsförderung erklären könnte (*Fröhner* [16]). *Boccaccio und Inverni* (2) betrachten diese Leukozytose in ihrer Wirkung einer reichlichen Fleischnahrung gleichkommend, welche daher dem Organismus eine Resistenzsteigerung gebe. Sichergestellt ist auch eine Erregung des gesamten sympathischen Nervensystems, das auf die innervierenden Organe die entsprechende Wirkung ausübt und den Stoffwechsel gesamthaft anregt. *Madaus* (30) betont die erhöhte Herztätigkeit und Blutdrucksteigerung und führt die Verdauungsanregung auf die bessere Durchblutung der Abdominalorgane zurück. Die Bittermittel bewirken eine Erregbarkeitssteigerung der Sympathikusenden; deshalb können sie spastische Zustände wie akute Dyspepsie, Kolik und spastische Obstipationen günstig beeinflussen.

Experimente an Hunden mit Oesophagus- und Magen fisteln ergaben nach *Moller* (35), daß Bitterstoffe, in die Mundhöhle gebracht, die Magensaftsekretion reflektorisch auszulösen vermögen, denn unter Umgehung der Mundhöhle direkt in den Magen gebracht, bleibt die Sekretion aus. Auch *Lère* (28) und *Bonanni* (3) experimentierten an Hunden mit *Pawlowschem* Nebemagen und bestätigten: Tinctura Gentianae während oder nach dem Füttern mit der Schlundsonde verabreicht, hatte keine Wirkung. Wird aber die Mundhöhle *vor* dem Füttern mit Bittermitteln ausgespült, so erhöhte sich die Magensaftabsonderung um ca. $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ (*Bonanni* [3]). Nach *Tschelzoffs* Versuchen (54) an Magen fistel hunden erhöhen *kleine* Dosen der Amara die Sekretion leicht, aber nur kurzdauernd, *große* dagegen vermindern die Absonderungsstärke des Magensaftes.

Die positive Wirkung der Bittermittel am gesunden Menschen und am Hund mit normaler Magensekretion, bei denen die Magensaftverhältnisse bereits optimal sind, blieb nach Angaben von *Moller* (35) und *Reichmann* (39) aus. Bei kachektischen Tieren mit geringer Freßlust und verminderter Magensaftsekretion jedoch zeigte sich eine kräftige Erhöhung. Diesem entgegen fand *Mahler* (31), der Bittermittel in Oblatenkapseln in den Magen gesunder Menschen brachte, eine allgemein deutliche Sekretionssteigerung.

Nach Arbeiten von *Buchheim* und *Engel* (8) wird angenommen, daß die Gärungsprozesse durch die Bittermittel nicht gestört werden. *Fröhner* (16) glaubt sogar, daß sie teilweise Gärung und Fäulnis hemmen, und daß der Gehalt an Terpenen und Phenolen im Magentrakt eine antizymotische und antiseptische Wirkung ausübe. Dies wird auch in manchen Volksschriften ohne irgendwelche Differenzierung der einzelnen Drogen unentwegt behauptet. *Tschelzoff* (54) bezweifelt jedoch die Richtigkeit all dieser Versuche und verweist darauf, daß oft nur Mittel, welche einen bitteren Geschmack aufweisen, verwendet worden seien (Chinin, Strychnin, Morphin u. a.). Seine eigenen Experimente mit Extractum Cascarillae in Gär- und Fäulnisbestimmungen ergaben eine Förderung, die sich mit den beigemischten Mengen steigern ließ. Bei rein bitteren Mitteln wie Rhizoma Rhei und Cortex Cinchonae, z. T. auch bei Quassia und Cetrarin ist die Gärförderung nicht sehr groß, und bei Extractum Calumbae und Extractum Absinthii bleibt sie aus.

Über die Beeinflussung der *Eiweißverdauung* bei Mensch und Tier berichten *Reichmann* (39) und *Tschelzoff* (54) eingehend. Sie halten die Magensaftvermehrung für die allein appetitanregende Ursache und heben die nicht wenig gehemmte Eiweißverdauung durch die Bittermittel sowohl in vivo wie auch in vitro hervor. Der Zusatz von Amara zu künstlich zubereitetem Magensaft verzögert die Verdauung von frisch zubereitetem Fibrin sehr rasch. Die Menge des Peptons ist bei den Proben geringer. Durch die Gerbstoffkomponente in Bittermitteln wird das Pepsin gefällt, selbst bei kleinen Mengen (bei Quassia genügte bereits 0,05—0,1 g) ist die Eiweißverdauung sichtlich gehemmt.

Abschließend sei noch übersichtlicher die sehr eingehende Arbeit von *Reichmann* (39) über die Einwirkung der Amara beim Menschen zitiert. Verwendet wurde in seinen Versuchen eine kalte, 24 Stunden gestandene Infusion verschiedener Bittermittel. Im nüchternen Magen mit verminderter oder vermehrter Magensaftsekretion bewirken sie eine geringere Sekretionsförderung als die gleiche Menge destillierten Wassers. Die künstliche Verdauung von echtem Mageninhalt nach Einführen des Infuses dauerte viel länger, als wenn nur destilliertes Wasser gegeben wurde. Die Ursache erklärt *Reichmann* in einem Mangel an Salzsäure. Wurde nämlich den Versuchen geringe Mengen Salzsäure beigegeben, so trat die Verdauungsreaktion sofort ein. Ausgeprägt zeigt sich auch eine sehr starke Sekretionssteigerung, nachdem das Infus den Magen bereits verlassen hat. Die Magensäure nimmt deutlich zu, und die Verdauung ist viel lebhafter als bei den Kontrollver-

suchen. Somit soll ein Bitterinfus mindestens eine halbe Stunde vor der Nahrungsaufnahme verabreicht werden, und nur an Personen, welche nicht bereits an Magensäureüberproduktion leiden. Besonders hebt *Reichmann* (39) hervor, daß die Bittermittel auf die mechanische Tätigkeit des Magens nur eine geringe, beeinträchtigende Wirkung haben. Über die *pankreatische* Verdauungsbeeinflussung sind von *Tschelzoff* (54) ebenfalls Versuche mit Dauerristellhunden gemacht worden. Es ergab sich, daß die Pankreassekretion durch Bittermittel nicht beeinflußt wurde. Auch blieb eine Leistungsförderung der *Gallenproduktion* aus. *Flamm* (13) jedoch erwähnt, daß in kleinen Dosen die Droge auf die Leber und auf die Gallen- und Pankreassekretion anregend wirke.

Im *Stickstoffumsatz* am Tier vermindert sich die Ausscheidung im Harn, vergrößert sich aber zusehends im Kot. Bei *Extractum Absinthii* vermehrt sie sich auch im Harn, und das Gewicht des Versuchsobjektes nimmt merklich ab. Allgemein zeigt sich eine gesteigerte Zersetzung.

Aus dem Bisherigen läßt sich keine einheitliche Wirkung der Bittermittel erkennen. Sicherlich ist auch keine Parallele zwischen den Versuchsergebnissen von Mensch und Hund als Omnivoren mit dem einfachen Magen und den absoluten Herbivoren der Gattung Rind mit dem zusammengesetzten Magen zu ziehen. Außerdem lassen die Versuche, die überdies oft verschieden komplizierte Eingriffe an dem Versuchsobjekt verlangen, vermuten, daß an dem Magensystem der Wiederkäuer die Ergebnisse über die Einwirkung der Amara kaum einheitlicher würden. Trotzdem hat sich die Verabreichung der Amara seit ältester Zeit behauptet, sei es von persönlicher Erfahrung her abgeleitet oder nur noch aus Tradition, oder sei es deshalb, weil diese Drogen gut zu erhalten und relativ billig sind. Gewiß trägt auch die Unschädlichkeit dieser Mittel dazu bei, daß sie heute immer noch sehr oft verschrieben werden.

C. Radix Gentianae

a) Zur Geschichte der Radix Gentianae

Der Name Gentiana soll nach *Tschirch* (55) und *Flamm* (13) bereits von *Plinius* und *Dioskorides* im ersten Jahrhundert v. Chr. erwähnt worden sein und von dem illyrischen König Gentis (Polybios nennt ihn Genthios) im zweiten Jahrhundert v. Chr. herrühren. Dieser soll die Wurzel, deren Beschreibung am deutlichsten auf den gelben Enzian paßt, als Schutz vor der Pest empfohlen haben. Auch *Galenus* (2. Jh. v. Chr.) nennt sie ein probates Mittel gegen Gicht. Noch früher soll die Wurzel nicht nachweisbar bekannt gewesen sein. *Hippokrates* zitierte in seinem bereits 263 Mittel umfassenden Arzneischatz deren 30 Bittermittel, darunter auch die Enzianwurzel. Auch *Hieronimus Bock* berichtet 1551 (*Madaus* [30] und *Kroeber* [26]): «die aller gebäulichst wurtzel in Germania ist

Entian», und die Hirten haben unter bestimmten Gebetsformeln das Kraut und die Wurzel zerhackt und den seuchenbefallenen Schweinen eingegeben. Diese Mitteilung ist überdies die einzige, welche die Verwendung des Krautes angibt. *Kyburg, Albrecht von Haller* nachahmend, besingt sogar die Enzianwurzel wie folgt:

«wann ferner hat ein blöd Magen
«und klagt, er könne nicht die Speise wohl vertragen
«der nehme dies Gwürz des Morgens nüchtern ein
«so wird vor solcher B'schwerd Er bald befreiet sein.

Im Mittelalter hatte die Enzianwurzel außerdem eine nicht zu unterschätzende mythische Bedeutung als Talisman gegen Unfälle, insbesondere auf der Jagd. So überliefert die Sage, daß die Wurzel, am Karfreitag vor Sonnenaufgang gegraben und ohne Wissen des Priesters unter der Altardecke verborgen, den Träger weitgehend beschütze.

Auch in der russischen Volksmedizin ist nach *Madaus* (30) die Enzianwurzel im Gebrauch, indem an Stelle der *Gentiana lutea* die *Gentiana macrophylla* gegen irres Reden und Schlaflosigkeit verwendet wird. In Japan tritt an Stelle unserer gebräuchlichsten Arten die *Gentiana scabra*. Von den Arabern berichtet nicht zuletzt auch *Ibn Baithar*, daß sie zwei Arten, die Dschuntîânâ, eine griechische, und die Dschermakâ kennen und verwenden würden.

b) Die wichtigsten Arten

Von den rund dreißig Arten der Gattung *Gentiana* (*Schinz* und *Keller* [42]) ist eigentlich nur die *Gentiana lutea* L., der gelbe Enzian, officinell (*Pharmakopoe* [38]); dagegen sind auch die *Gentiana punctata* L., der getupfte oder der Punktenzian sowie die *Gentiana purpurea* L., der Purpurenzian, zugelassen.

1. *Gentiana lutea* L., gelber Enzian, *Gentiane jaune*, grande *Gentiana*, Gianzauna. Dazu kommen noch viele ortsgebundene Bezeichnungen, unter denen die folgenden am häufigsten sind: Jänzene, Enzia, Enzio, Enziona, Anziunae, gälbä Anziunä, wißi Enziune, wißi Jenzene, Wißjenzene, Jenzener Würzä, Branzwürzä, großi Jenzenä, breiti Jenelä, Mutte oder gar Tsaafanna (*Stebler* [46]).

Diese benötigt weitaus die längste Entwicklungszeit zur Ausbildung der ersten Blütenstände. Die drei folgenden nehmen zeitlich eine Mittelstellung ein, während die *Gentiana asclepiadea* L. alljährlich zur Blüte gelangt. Mit zunehmender Höhenglage nimmt die Länge und Ausbildung des Blüten sprosses ab. Allgemein aber trägt die über 10 Jahre alte, ein- oder mehrsprossige Pflanze einen an kahlem, fingerdickem Stengel wachsenden, bis 150 cm langen Blütenkandelaber. Dicht gedrängt stehen die kreuzgegenständigen, eiförmig zugespitzten, bläulich-graugrünen Blätter, die eine Länge von über 25 cm und eine Breite von mehr als 15 cm erreichen können. Aus den Achseln dieser kahnartig vertieften Blätter des gelben Enzians

leuchten im Juli und August (*Flamm* [13]) aus den 3- bis 10blütigen Trugdolden die radförmigen, strahligen goldgelben Blüten.

Der gelbe Enzian kommt in Süd- und Mitteleuropa vor, beschränkt sich aber ausschließlich auf kalkhaltigen Boden der Alpen und Gebirge und ist bis auf eine Höhe von 2400 m im Kanton St. Gallen noch anzutreffen. Im Urgebirge fehlt er vollständig.

Seine Nützlichkeit als zusätzliche Verdienstquelle der sog. Wurzelgraber, welche in recht mühsamer Arbeit im Frühjahr oder Herbst die Pflanzen ausgraben, steht weit über der geringen Schädlichkeit. Da er *in frischem Zustande von den Weidetieren nicht gefressen wird*, beeinträchtigt er durch seine großen, schattenspendenden Blätter das Wachstum der benachbarten, nahrhafteren Alpenkräuter. Die Graberei nahm z. B. in Deutschland derart überhand, daß die Pflanze nur unter gesetzlichem Schutze vor der Ausrottung bewahrt werden konnte (*Merz* [33]). Gesunde Wurzelstöcke haben oft meterlange, 2 bis 6 kg schwere, mehrköpfige und ästige Wurzeln, die mit dem respektablen Alter von 40 bis 60 Jahren in günstigem Boden ihren vegetativen Höhepunkt noch keineswegs überschritten haben (*Flück* [14], *Flamm* [13]).

2. *Gentiana punctata* L., *punktierter Enzian*, *Gentiane ponctuée*, schwarze Jenzene, Edelwurz, Verlachan. Dieser ist kleiner als der erstere, und seine ebenfalls gelben Blüten sind mit schwarzen Punkten übersät. Er ist über das ganze Alpenland verteilt, fehlt aber im Urgebirge.

3. *Gentiana pannonica* Scop., *pannonischer Enzian*. Dieser ist mit seinen 50 cm hohen Stengeln um ein wenig kleiner als der vorherige. Er hat purpurviolette, schwarzpunktierte Blüten und besiedelt hauptsächlich die Ostalpen. In der Schweiz ist er nur bis zu den Churfürsten zu finden.

4. *Gentiana purpurea* L., *roter Enzian*, Rotänza oder spitzi Jenzene. Diese bis 60 cm hohe Pflanze, die in der Schweiz nicht allzu häufig anzutreffen ist, hat spitze, lanzettförmige Blätter, die nicht über 8 cm lang sind. Im Blütenkelch leuchtet die innen gelbliche Kronröhre stark dunkelrot, gelegentlich kann sie aber auch ganz gelb bleiben.

In der einfachsten Kräuterfibel bis im neusten, modernsten Arzneimittellehrbuch findet die Enzianwurzel ihren Platz. Früher als Universalmittel für die unglaublichsten Gebrechen empfohlen, wird heute ihre Anwendung erheblich differenziert, und über die Anwendungsform herrscht erstaunliche Einmütigkeit. Die charakteristisch riechende Enzianwurzel hat unter den inländischen Bittermitteln den größten Gehalt an Bitterstoffen, der gesamthaft als Enzianbitter bezeichnet wird. Dieses stimmt nach *Hertwig* (21) in seiner Wirkung teilweise mit derjenigen anderer bitterer Mittel überein, ist aber allen weit überlegen.

Die Wurzel

Nach der *Pharmakopoe* (38) ist *Radix Gentianae* ausschließlich die von Blatt und Stengelresten befreite Wurzel und das Rhizom der *Radix Gentianae lutea* L. Die Sammelzeit ist hauptsächlich der Herbst; *Flamm* (13) erwähnt auch eine Frühjahrs-ernte in den Monaten März und April. Die gereinigten Wurzeln werden ohne vorherige Fermentation bei 50—60° C. rasch getrocknet. Die frische Wurzel verwendet nur das deutsche homöopathische Arzneibuch (*Meßmer* [34]). In korrekt behandeltem Zustande ist die Farbe außen graubraun und im Wurzelinnern gelblich. Die im Handel befindliche Droge soll also immer hell sein, niemals aber braun. Je höher die Trocknungstemperatur und je stärker die Fermentation bereits fortgeschritten ist zufolge langer Lagerung oder Transportes, um so dunkler erscheint die Drogenfarbe. *Meßmer* (34) führt die starken Gehaltsunterschiede an Glykosiden und aetherischen Ölen als Ursache dieser Veränderungen an. Der Aschengehalt darf nach den Vorschriften der *Pharmakopoe* (38) 6% nicht übersteigen, und die wasserunlöslichen Extraktstoffe müssen mindestens 35% betragen.

Die Verunreinigungen des Pulvers

Besonders bei der *Radix Gentianae* plv. «ad usum veterinarium» (*Tschirch* [55]) können mehr oder weniger starke Verunreinigungen durch Beimischungen von Rumexarten (Ampfer) und *Gentiana asclepiadea* L., dem Schwalbenwurz-enzian, vorkommen. Die Prüfung geschieht durch Ausschüttung des wässerigen Auszuges mit Benzol und Zusatz von verdünntem Ammoniak. Sind Rumexwurzeln beigemischt, so tritt eine Rotfärbung auf.

Die Zubereitungen

1. Extractum Gentianae Ph. H. V.

Das Ausgangsprodukt Enzianpulver wird mit verdünntem Alkohol perkoliert und bei höchstens 50° C. bei vermindertem Druck der sehr hygroskopische Trokenextrakt hergestellt. Er ist ein gelblich-rotbraunes Pulver mit verschiedenen großen Teilchen. Anfangs schmeckt es süß, darauf aber außerordentlich bitter. In verdünntem Weingeist und Glycerin löst sich der Extrakt gut, in Weingeist teilweise und trübe in Wasser.

2. Tinctura Gentianae

Die Wurzel wird in Alkohol angesetzt und gibt die gelbbraune, stark bitter schmeckende Tinktur von verschieden starker Konzentration (*Pharmakopoe* [38]).

3. Der Enzianschnaps

Die fein zerhackte, frische Wurzel wird nach Angaben von *Meßmer* (34) bei erhöhter Temperatur, mit oder ohne Gärgut in Form von Hefe, in Wasser angesetzt. Nach 3—6 Wochen Gärdauer wird bis zu einem Alkoholgehalt von 50 %

abdestilliert. Er besitzt den durchdringenden, einzigartigen, charakteristischen Enziangeruch und enthält als Hauptbestandteil das Enzianwurzelöl, nicht aber die Bitterstoffe.

D. Übersicht über die chemische Zusammensetzung

ORGANISCHER TEIL

1. Glykoside: Gentiopikrin $C_{16}H_{20}O_9$
 Gentiogenin $C_{10}H_{10}O_4$
 Gentiin $C_{25}H_{28}O_{14}$
 Gentienin $C_{14}H_{10}O_5$
 Gentisin, ein Isomer von Gentienin
 Gentiamarin
 Gentiobiosid
2. Zucker: Gentianose $C_{18}H_{32}O_{16}$
 Gentiobiose $C_{12}H_{22}O_{11}$
 Glykose $C_6H_{12}O_6$
 Xylose $C_6H_{10}O_5$
 Saccharose
 Fruktose
3. Alkaloide: Gentianin
 unbekannt $C_{10}H_{12-13}O_2N$
4. Phytosterine: Gentiosterin
 ein Uebenanntes
5. Organische Säuren: Pikrinsäure
 Oxalsäure
 Gerbsäure
6. Aetherische Öle: Enzianöl
7. Fermente u. Enzyme: Emulsin
 Invertin
 ein hydrolisierendes Ferment
 Oxydasen
 Peroxydasen
 Amylase
8. Pektin
9. Zellulose (Glukosezellulose)
10. Lignin (in Spuren)

ANORGANISCHER TEIL

Asche (Magnesium, Aluminium, Kalzium und andere)

Das Gentiopikrin

Kromayer (27) hatte in der frischen Wurzel der Enzianpflanze ein weißes, kristallisches Glykosid entdeckt, welches sehr bitter schmeckt, nicht adstringierend wirkt, bei 191° C schmilzt und in Wasser und Alkohol leicht, in Äther dagegen unlöslich ist (*Tschirch* [55], *Rijin* [41], *Richard* [40], *Tanret* [51], *Meßmer* [34]). 1900 schilderten *Bourquelot* und *Hérissey* (4) eine neue, recht komplizierte Gewinnungsmethode, welche *Tanret* (50) wenig später vereinfachte und die alte Formel *Kromayers* $C_{20}H_{30}O_{12}$ auf $C_{16}H_{20}O_9$ korrigierte. Nach *Karrer* (25) ist das Gentiopikrin ein linksdrehendes, Fehlingsche Lösung reduzierendes Lakton, das mit Alkali Gentiopikrinatsalze bildet. Durch längeres Erhitzen mit verdünnten Säuren oder durch Emulsin läßt es sich spalten und bildet Glukose und Gentiogenin.



In der frischen Wurzel ist Gentiopikrin zu ca. 2—7 % enthalten. Da die Fermentation eine weitgehende Aufspaltung und Umsetzung verursacht und das Gentiopikrin auch bei korrekter Aufbewahrung der Droge allmählich schwindet, schwankt der Gehalt außerordentlich. Im Extrakt fehlt es gänzlich.

Das Gentiogenin

Es ist nach *Tanret* (50) und *Brack* (5) das unlösliche Produkt von Gentiopikrin und Emulsin, das sich nach längerem Reinigen als einen weißen, nadelfein kristallischen Körper darstellen läßt und der Formel $C_{10}H_{10}O_4$ entspricht. Dieses nicht bittere Gentiogenin, das sich unter Beisein von Luft und Wärme leicht färbt, ist hitzeempfindlich, schmilzt bei 185° C und löst sich in Alkohol gut, in Wasser und Äther dagegen nur wenig.

Das Gentiin

Es ist nach *Tanret* (50) ein dem Gentiopikrin nahe verwandtes Glykosid, das gelbliche, in Wasser wenig, in Alkohol leicht lösliche, wasserfreie Kristalle bildet, die der Formel $C_{25}H_{28}O_{14}$ entsprechen und nach *Brack* (5) bei 274° C schmelzen. Dieses durch Eisenchlorid meist schwärzlich-grün verfärbte Gentiin spaltet sich durch hydrolytische Fermente oder nach *Tschirch* (55) und *Meßmer* (34) durch verdünnte Schwefelsäure in Gentiennin, Xylose und Glukose.



Das Gentiennin

Aus dem durch Hydrolyse von Gentiin entstandenen Niederschlag gewann *Tanret* (50) das Gentiennin, das der Formel $C_{14}H_{10}O_5$ entsprach, gelbe Kristalle bildet und sich von dem Isomer Gentiin nur durch seinen Schmelzpunkt und durch seine Gelbfärbung mit Salpetersäure unterscheidet, während Gentiin eine grüne Farbe annimmt.

Das Gentisin

Dieser in Wasser unlösliche Beizenfarbstoff, der nach *Karrer* (25) in gelbem Gentisein und Gentisin erscheint, wurde früher Gentianasäure genannt und nach *Meßmer* (34) von *Trommsdorf* und *Leconte* getrennt voneinander in reiner Form dargestellt. In neuester Zeit hat *Shinoda* (44) die Formel dieses Xanthonfarbstoffes als Monomethylaether des Gentiseins oder 1, 3, 7,-Trioxyxanthons aufgestellt. Nach *Inverni und della Beffa* (23) soll das Gentisin in der Menge von ca. 0,1 % in der Pflanze vorkommen.

Das Gentiamarin

Dieses ebenfalls in der frischen Pflanze vorkommende Glykosid ist außerordentlich bitter und übertrifft darin das in größeren Mengen vorkommende Gentiopikrin bei weitem. *Boccaccio-Inverni* (2) vertreten die Meinung, daß es sich durch den Trocknungsprozeß der Wurzel bildet, während Umwanderversuche von *Tanret* (50) das Entstehen aus Gentiopikrin durch Einwirken von oxydativen Fermenten bestätigen. Durch seinen amorphen Zustand konnte es von Gentiopikrin überhaupt getrennt werden. Es besitzt keinen Laktoncharakter, ist in Wasser und Alkohol unbeschränkt löslich und läßt sich durch Hydrolyse mit Emulsin oder verdünnten Mineralsäuren in Glukose und einen amorphen, von Gentiamarin verschieden reagierenden Körper spalten (*Brack* [5], *Boccaccio-Inverni* [2]).

Das Gentiobiosid

Aus dem Amygdalin, welches das Gentiobiosid des Benzaldehydcyanhydrins ist, wird nach *Karrer* (25) durch Verseifung die linksdrehende Mandelsäure dargestellt.

Die Gentianose

Dieses Trisaccharid, das 1882 von *Meyer* entdeckt worden war, setzt sich aus Glukose und D-Fruktose zusammen. Sie ist rechtsdrehend, reduziert Fehling nicht, vergärt Hefe und soll nach *Brack* (5) bei 207—209° C schmelzen. Durch verdünnte Mineralsäuren oder Invertin spaltet sich diese Hexatriose nach *Karrer* (25) in Fruktose und Gentiobiose. In der frischen Pflanze verschiedener Gentianaarten ist sie besonders in der Herbsternte bis zu 5 % angereichert (*Wehmer* [57], *Inverni-Beffa* [23]).

Die Gentiobiose

Es ist ein bitter schmeckendes, reduziertes Disaccharid ($C_{12}H_{22}O_{11}$), in dem die Traubenzuckergruppe glukosidisch gebunden ist und das nach *Karrer* (25) durch partielle Hydrolyse aus Gentianose oder synthetisch durch Emulsin in konzentrierter Traubenzuckerlösung dargestellt wird. Die Gentiobiose ist der Zucker des Amygdalins und des Farbstoffes α -Crocin. Starke Säuren zerlegen sie in 2 Mol Dextrose.

Die Glykose und Fruktose

Nach *Bridel* (6) sind beide nur zu Beginn der Vegetationsperiode in der Wurzel vorhanden.

Die Saccharose

Sie kommt nach *Tschirch* (55) sowohl in der frischen wie auch in der getrockneten Wurzel vor und fehlt im Extrakt vollständig.

Das Gentianin

1944 wurde erstmals aus den oberirdischen Teilen der in Transkaukasien wachsenden *Gentiana Kirilow* ein Alkaloid, das Gentianin isoliert. 1946 konnte es auch in *Centaureum umbellatum* Gilib. festgestellt werden. *Steinegger und Weibel* (48) gelang es dann, dieses Alkaloid auch in der *Gentiana lutea*, *asclepiadea*, *purpurea* und auch aus *Menyanthes trifoliata* L. (*Steinegger und Weibel* [47]) nachzuweisen und zu isolieren. Somit stellt es einen gemeinsamen Bestandteil der drei offiziellen Gentianaceen dar. 1949 wurde die Konstitution dieses Alkaloides geklärt und sowohl aus der frischen und aus der getrockneten Wurzel, wie auch besonders aus dem Trockenextrakt dargestellt. Das Alkaloid ist ohne Geschmack, löst sich in Azeton, Chloroform und Methanol gut, in Aether und Wasser schlecht und besitzt im Gegenteil zu den Glykosiden keine optische Aktivität. Das Gentianin ist in den Wurzeln von *Gentiana purpurea* stärker angereichert als in der *Gentiana lutea*, die geringste Menge weist *Gentiana asclepiadea* auf. Die oberirdischen Teile sind im Gegensatz zu der transkaukasischen Pflanze alkaloidfrei. Die Herbsternte liefert mit einem Durchschnittswert von 0,82 % für *Gentiana purpurea* mehr Gentianin als die Frühjahrsernte mit 0,69 %.

Steinegger und Weibel entdeckten noch eine weitere, unbekannte Substanz, deren Elementaranalyse und Molekular-Gewichtsbestimmung auf die Summenformel $C_{10}H_{12-13}O_2N$ hinweisen.

Die Phytosterine

Tanret (50) beschrieb des weiteren auch das Gentiosterin und ein weiteres, letzterem ähnliches Phytosterin, das er nicht benannte. Außerdem fand er auch einen fluoreszierenden Körper.

Die Pikrinsäure

Nach *Tschirch* (55) kommt sie als echtes Pikrin in der Wurzel vor und ergibt mit Pektase ein Gelee. *Kroeber* (26) erwähnt auch ein nicht näher bezeichnetes Gentiopikrosid.

Die Oxalsäure

Der Oxalatgehalt ist nach *Osterwalder* (37) besonders im Wurzelstock der *Gentiana lutea* sehr stark erhöht, so daß die Kristalle bisweilen von bloßem Auge erkennbar sind. Bei den übrigen Enzianarten ist der Gehalt bedeutend geringer.

Die Gerbsäure

Nach *Inverni und della Beffa* (23) und einigen anderen Autoren soll in der Enzianwurzel auch Tannin vorkommen.

Das Enzianöl

Dieses seit noch nicht allzulänglich bekannte aetherische Oel wurde von *Brack* (5) eingehend untersucht. Seiner Meinung nach soll es sich bei der Fermentation der Wurzel zufolge nekrobiotischer Vorgänge bilden. Neuere Untersuchungen ergaben jedoch, daß das Öl bereits in den lebenden Pflanzenzellen und Safräumen angereichert vorhanden ist. Somit fällt auch die früher bekannte Bestimmung der Fermentationszeit, die als Test die verschieden starke Intensität des Ölgeruches hatte, weg. Wie stark und auf welche Art die Fermentation aber auf das Öl einwirkt, ist uns leider noch nicht bekannt. Auf alle Fälle macht die Wurzel vor der Destillation immer eine gewisse Lagerung durch. Nach *Tschirch* (55) soll der Ölgehalt in der Wurzel 6 %, nach persönlicher Mitteilung der chemisch-pharmazeutischen Fabrik Aktiengesellschaft vorm. B. Siegfried nur 0,05—0,1 % betragen. Im Extrakt hingegen fehlt das Öl vollständig. Der Enzianschnaps dagegen besitzt als Hauptwirkungskomponente das mitdestillierte Öl, während die Glykoside weitgehend zerstört werden.

Das Öl, das *Brack* (5) untersuchte, wurde aus 2150 kg frischer Wurzeln gewonnen und ergab nur eine Menge von 193 g Rohöl, was einem Gehalte von 0,01 % entsprechen würde. Es ist ein Gemisch zahlreicher Verbindungen, 15—17 % des Rohöles sind niedrige Fettsäuren, und aus dem Neutralteil konnten durch Destillation 29 verschiedene Fraktionen isoliert werden.

Durch seine physikalischen Eigenschaften scheint es sehr starke therapeutische Eigenschaften zu besitzen.

Die Fermente

Das Emulsin und das Invertin sind nach *Tschirch* (55) ebenfalls in der Wurzel vorhanden. *Bourquelot* und *Hérissey* (4) sollen außerdem ein dem Emulsin analoges Ferment dargestellt haben. *Tanret* (50) entdeckte auch noch ein hydrolysierendes Ferment.

Die Enzyme

Die nur wenig Dialysat enthaltende Oxydase wurde zum ersten Male durch *Tanret* (50) nachgewiesen. Des weiteren fand er auch noch eine Peroxydase, die aber im Dialysat nur spärlich vorhanden ist. Sehr reichlich ist Amylase in der Wurzel zu finden, während eine Katalase nur in den Blättern gefunden werden konnte.

Das Pektin

Nach *Richard* (40) ist das Pektin ein Kohlehydrat, das sich aus Pekton umwandelt, zur Reifezeit in vielen Früchten gebildet wird und auch in verschiedenen

Pflanzen vorkommt und Hexose und Pentose in glukosidischer Bindung enthält. Auch in der Enzianwurzel ist es ein ständiger Begleiter der Zellulose und bildet einen wichtigen Bestandteil des Stütz- und Nährgewebes. Therapeutisch ist es als blutgerinnungshemmendes Mittel ohne Reizung auf das umliegende Gewebe bekannt. Bei der Hydrolyse entsteht nach *Kroeber* (26) Galaktose, d-Galakturonsäure, Arabinose und eine Methylpentose.

Die Asche

Der Aschengehalt beträgt nach *Tschirch* (55) 2—6% und enthält meist noch Spuren verschiedener anorganischer Elemente.

E. Therapeutische Anwendung der Radix Gentianae und ihre Zubereitungen

Die häufigste Verwendungsart ist das *Pulver*. Allein oder mit anderen Drogen vermengt, wird es in der Konzentration von 1—2% in kalten oder warmen Aufgüssen oder als sog. Freßpulver verordnet. Gelegentlich wird die Radix Gentianae auch in Latwergen oder Schüttelmixturen verabreicht.

Der Extrakt wird wenig gebraucht, und die einzelnen chemischen Bestandteile haben in der Therapie keine Verwendung.

Der nicht bittere Enzianschnaps ist fast in jeder Hausapotheke zu finden, und seine ortsgebundene Verwendungsart erscheint äußerst verschieden. Früher wurden die Enzianwurzeln auch in getrockneter Stiftform dank ihrem starken Quellungsvermögen als Pessarien oder zum Erweitern von Wundkanälen empfohlen.

Die therapeutische Vielseitigkeit dieser Droge ist fast unübersehbar. Und doch sind durch die spezifischen Eigenschaften viele Indikationen mehr oder weniger berechtigt. Hauptsächlich Anwendung findet sie als bitteres Magenmittel bei Magenbeschwerden, Magenschmerzen, belegter Zunge und Sodbrennen, bei anomalen Zersetzungs- und Gärungsvorgängen im ganzen Verdauungskanal, als Tonikum bei Appetitlosigkeit, Bleichsucht, Rekonvaleszenz und allgemein bei schlechtem Ernährungszustand.

In der *Tiermedizin* dient es fast ausschließlich in appetit- und verdauungsanregenden Tränken und bei Unverdaulichkeit und Überfütterungskolik zufolge Darmatonie. Bei entzündlich bedingten Indigestionen wirkt es einerseits als mildes Laxans, anderseits wieder als Styptikum bei chronischen Durchfällen.

Überdies soll die Radix Gentianae durch ihre tonisierende Wirkung auf das Kreislaufsystem hauptsächlich in Form des Enzianschnapses bei Ohnmachtsanfällen und Übelkeit, bei drohender Erschöpfung, Strapazen, Hunger und Frost eine ausgezeichnete Wirkung zeigen. Früher wurde das Enzianpulver besonders auch bei Infektionskrankheiten und als Fiebermittel verwendet, und es stand vor der Ge-

winnung der Chinarinde unter den Antipyretica an erster Stelle. Die schmerzlin-
dernde Wirkung bei Gicht und Rheuma hob bereits *Galenus* im 2. Jh. v. Chr. hervor;
aber auch gegen Gelbsucht, Keuchhusten, «Leber- und Milzverstopfung», Seiten-
schmerz, innere Verletzungen, besonders aber auch noch gegen Folgen schwerer
Stürze soll die Radix Gentianae ein sicherwirkendes Mittel sein. Schließlich fand
das Wurzelpulver sogar Anwendung gegen Bisse giftiger Tiere. Äußerlich wird es
unter Zusatz von Kohlepulver oder Alaun mit individueller Vorliebe in schlecht
heilende Wunden und Geschwüre gestreut oder in Form von Umschlägen aufgelegt.

Sehr oft ist gerade in der allgemeinverständlichen Literatur die Begrenzung der
Wirkungszone des Enzianwurzelpulvers recht mangelhaft umrissen. Daher erscheint
diese Droge oft als Idealmittel bei Beschwerden des Magen-Darmtraktes und auch
für viele andere Gebrechen als Universalmittel und Allemhelfer.

Die *neuzeitliche* Anwendung ist jedoch abgrenzender, insofern als die Radix
Gentianae zur Vermehrung des Speichels und des Magensaftes, als Stomachikum
und gelegentlich bei Rheuma und Gicht angewandt wird. Durch die fieberwidrige
Eigenschaft und durch die Steigerung der Abwehrkräfte, insbesondere der Leuko-
zytose, ist sie bei Infektionskrankheiten angezeigt; heute soll sogar noch das Wurzelpulver bei chininresistenter Malaria zur Anwendung gelangen. Eindeutig ist die
Verbesserung des Blutbildes bei lymphatisch esudativer und asthenischer Konstitu-
tion. Gelegentlich wird es sogar auch bei Hysterie angewendet.

Den vielen Versuchen von *Tanret* und andern Forschern entgegen wird neuer-
dings von *Schulz* (43) die fieberwidrige Eigenschaft der Enzianwurzel angezweifelt.

Die Kontraindikation ist einmütig bei nervösen, übersensiblen und zum Blutun-
gen neigenden Personen. Als Folge der Therapie können sich Kopfschmerzen ein-
stellen und sogar in nervöse Erregungszustände ausarten.

Für die vielen Indikationen bei *Tieren*, speziell bei den Wiederkäuern, fehlt
eigentlich die wissenschaftliche Begründung. Dagegen aber steht fest, daß die Radix
Gentianae in langjähriger klinischer Verwendung immer eine vorteilhafte Wirkung
zeigte.

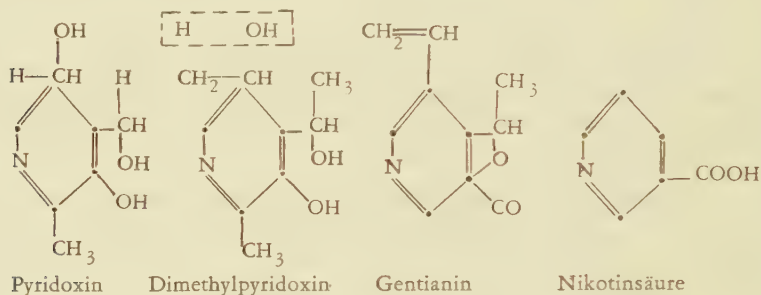
Von den *einzelnen Stoffen* sind die nachfolgenden Wirkungen bekannt:

Das Gentiopikrin

Dieses Glykosid ist zu ca. 4 % in dem Enzianwurzelpulver enthalten. *Tanret*
untersuchte in sehr vielen praktischen Versuchen die fieberwidrige Eigenschaft und
stellte sie der Chininwirkung gleich. Auch erforschte er die Einwirkung des Gentiopikrins auf Infusorien und Bakterien und fand eine bakterizide und bakterio-
statische Wirkung in vitro, ebenfalls sollen die Infusorien rasch abgetötet werden. *Hoyer*
und *Waiky* (22) erprobten anderseits die Beeinflussung der wässerigen Gentiopikrin-
lösung auf Infusorien und erhielten eindeutig negative Resultate.

Das Gentianin

Durch die bakterizide Wirkung der Radix Gentianae bei Pest, Malaria und in schwer infizierten Wunden interessiert, untersuchten *Steinegger und Weibel* (48) das Gentianin auch in dieser Richtung. Gentianin zeigt einen chemischen Zusammenhang mit Pyridoxin.



Somit stellt es ein Nikotinsäurederivat dar. Nach *Jaretsky* (24) soll die Nikotinsäure auch wirklich in der Enzianwurzel enthalten sein. Wie diese ist auch Pyridoxin ein Vitamin, das für gewisse Mikroorganismen lebensnotwendig ist. Es hat aber weder Vitamin-B₆-Charakter, noch zeigt es einen Antipyridoxineffekt. Versuche an Soor, Hefe, *Staphylococcus aureus*, *Bacterium coli* und *anthracis* zeigten keine wachstumshemmende Wirkung. Die fieberwidrige Eigenschaft beruht also primär nicht auf einer antibakteriellen Wirkung.

Die durch *Tanret* bewiesene Antimalaria-Wirksamkeit wurde durch die Testmethode von *Geigy und Rahm* am *Plasmodium gallinacium* im Darne von *Aedes aegypti* untersucht. Auch hier ergaben sich keine tiefgreifenden Wirkungen, was aber auf den asexuellen Zyklus von *Plasmodium vivax* im Menschen keineswegs direkt übertragen werden darf. Aus der pharmakologischen Wirkung resultiert eine geringe Toxizität in bezug auf Mäuse, indem Blutdruck und Herzfrequenz bei intravenöser Verabreichung geringer Mengen für kurze Zeit abnehmen. Am Zentralnervensystem zeigt das Gentianin je nach Dosierung eine erregende bis lähmende Wirkung.

Das Enzianwurzelöl

Dieses außerordentlich stark riechende Öl dringt durch seine große Flüchtigkeit und Lipoidlöslichkeit sehr rasch und leicht in die Zellen des Organismus ein. Auf Schleimhäuten wie auf kutaner Haut wirkt es reizend und für die Nerven ist es ein Anästhetikum. Die direkte Wirkung auf den gesunden oder kranken Organismus wurde jedoch noch nie eingehend untersucht.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

In diesem Teile werden untersucht:

1. das Verhalten und die Bewegungsart der überlebenden Pansen- und Labmagenstreifen,
2. die Einwirkung auf die Gasbildung im Panseninhalt durch
 - a) Radix Gentianae plv. Pharm. Helv. V.
 - b) Extractum Gentianae sicc. Pharm. Helv. V.
 - c) die Glykosidfraktion.
 - d) die aetherische Ölfraction.

Das *Extractum Gentianae* wurde trocken aufbewahrt und möglichst oft durch frisch bezogenes ersetzt. Obschon dadurch die chemische Zusammensetzung an sich nicht bei allen Proben gleich sein konnte, zeigten sich wirkungsmäßig keine Unterschiede.

Extractum Gentianae in Zellulosebindung (Herstellungsverfahren nach Siegfried) wurde ebenfalls einem Vergleich mit dem Extrakt selbst unterzogen.

Die *Glykosidfraktion* wurde aus der verwendeten Probe Radix Gentianae extrahiert: 2 kg Wurzelpulver ergaben 67 g Gesamtglykoside.*

Das Enzianpulver wurde mit verdünntem Alkohol extrahiert, eingeengt und mit Essigester am Rückfluß gekocht. Der Rückstand ließ sich nicht kristallisieren; es blieb eine braune, an der Luft zerfließende Masse. Weil stark hygroskopisch, wurde sie im Hochvakuum getrocknet und mit der doppelten Menge trockenem Natriumsulfat vermengt. Diese Glykosidmischung sollte alle in der Droge enthaltenen Glykoside und deren Aglukone, die in der getrockneten Droge überwiegenden Anteil haben, enthalten.

Das *Enzianwurzelöl*, das aus dem Wasserdampfdestillat gewonnen wurde, konnte uns vom Chemischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule zur Verfügung gestellt werden.** Es ist das gleiche Öl, welches Brack (5) für seine che-

* Wir verdanken der Aktiengesellschaft vorm. B. Siegfried, Zofingen, die Darstellung bestens.

** Dem chemischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule sei an dieser Stelle für die Überlassung des Öles bestens gedankt.

mischen Untersuchungen verwendet hatte und das seither in Ampullen aufbewahrt wurde.

A. Der Einfluß auf die Bewegungen der überlebenden Pansen- und Labmagenstreifen des Rindes

1. Organmaterial und Versuchsanordnung

Die *Pansenstücke* wurden vor Ablauf einer Stunde nach der Schlachtung der dorsalen Partie aus dem Verklebungsbezirk mit der Lendenmuskulatur entnommen. Dabei wurde größter Wert auf eine dünne Magenwandung gelegt. Sofort in Eistyrode getaucht, mehrfach in frischer, kalter Tyrodelösung umgebettet, konnten die Stücke im Eisschrank tagelang gehalten werden.

Zu den Versuchen wurden der Längsmuskulatur parallel laufende Streifen mit abgenommener Schleimhaut verwendet. Die 1,5—2,5 cm breiten und 6—10 cm langen Streifen wurden an der Basis eines U-förmig gebogenen Glasstabes durch eine Klammer gehalten. Durch eine Ösenführung an der Rotation verhindert, konnten sie bei 5—10 g Zugbelastung mittels einer zweiten Klammer mit dem Schreibhebel (Übersetzungsverhältnis 1 : 5) verbunden werden.

Die Rotation muß wegen der Vortäuschung einer Tonussteigerung (Längsachsenverkürzung) vermieden werden, wenn der Bewegungsablauf der Längskontraktionen erstrebt wird (*Graf und Delak* [20], *Stücklin* [49]).

Die *Labmagenwand* wurde aus dem Fundusteil entnommen, mit Tyrodelösung ausgewaschen und ebenfalls rasch in die eiskalte, isotonische Lösung gebracht.

Als Nährlösung bei den Versuchen diente ebenfalls körperwarmer Tyrodelösung in der Menge von 1000 ccm (*Lienert* [29], *Graf und Delak* [20]), welche durch Bimssteinporen mit Sauerstoff durchperlt wurde.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden meistens vor dem Versuch mit Tyrodelösung angerührt und der Lösung zugesetzt.

2. Ergebnisse

a) Die Bewegungen vor dem Einfluß der *Gentiana-Stoffe* (Normalkurve)

Je dünner die Muskelschichten waren, um so rascher erholten sich die Streifen und zeigten größere Rhythmikexkursionen. Versteiften sich die Pansenwandstücke in der eiskalten Tyrode zufolge starker Muskelkontraktionen, so entwickelten sie meistens eine geringe bis gar keine Bewegungstendenz.

Nach nicht vorauszu sehendem Zeitintervall machte sich bei allen Versuchstreifen eine stete, gleichmäßige, irreversible Tonussteigerung bemerkbar. *Stücklin* (49) legt die Ursache in den Beginn der erst relativ spät einsetzenden, passiven Kontraktionen des inneren Muskelzuges.

Bevor jedoch die Wirkung eines Stoffes am überlebenden Pansen untersucht und beurteilt werden kann, muß dieser seine eigene, für ihn charakteristische Normalkurve schreiben. Auffallend ist, daß sich die Pansenbewegung am lebenden Tiere nicht mit derjenigen in vitro deckt. Sicherlich sind die ständigen, eigenautomatiebedingten Bewegungen, wie sie am isolierten Streifen beobachtet werden, auch am lebenden Pansen vorhanden. Wie weit aber die koordinierende Beeinflussung des vegetativen Nervensystems auf die Pansenmuskulatur und die Eigenautomatie dirigierenden Ganglienzellimpulse wirkt, ist zur Zeit unbekannt.

Der isolierte und überlebende Pansenstreifen gibt nur ein Bild des pharmakologischen Geschehens auf die peripheren Nervelemente und ihre direkte Beziehung zur Muskulatur.

Da aber die Eigenautomatie mit dem vegetativen Nervensystem in direkter Verbindung steht, so kann ein resorbierbarer Arzneistoff die gleiche zielstrebende Wirkung sowohl auf das vegetative Nervensystem als auch über den Blutweg auf die Nervenganglien in der Magenwand haben.

In Versuchen mit stark wirkenden Stoffen (Azetylcholin) erhielten wir am lebenden Tiere wie am isolierten Streifen den entsprechenden Effekt.



Kurve 1

Die Normalkurve
(Zeit = Minuten)

Anfangs weisen fast alle Streifen eine deutliche Tonussenkung auf. Die rhythmischen Bewegungen können bereits nach etwa 15 Minuten beginnen, andererseits ist eine Erholungszeit ohne nähere sichtbare Erklärung von 2—3 Stunden ebenso

gut möglich. Nach vereinzelt Kontraktionen wird die Eigenautomatie immer deutlicher und erreicht eine immer regelmäßigeren Bewegungsfolge. Anfangs sind die Exkursionen meist am größten, später werden sie etwas kleiner und häufiger. Der Tonus, der anfangs fast immer noch ein wenig sinkt, bleibt dann gleich oder nimmt gelegentlich sehr wenig zu. Der Streifen schreibt seine individuelle Kurve.

Wir kommen in anderem Zusammenhang auf die Automatie der Pansenwand zurück (*Togni* [53]).

b) Die Wirkungen der *Gentiana*-Stoffe

Prinzipiell werden die Versuchsstoffe zugesetzt, sobald die regelmäßigen Bewegungen vorhanden sind. Die Wirkungszeichnungen können dann im Zusammenhang mit den möglichen Varianten der Normalkurve gedeutet werden.

1. *Radix Gentianae* plv.

Die Wirkungen am Pansen

5,0 g der Droge wurden mit 10 ccm kalter Tyrodelösung angerührt und mit 10 bis 20 ccm Nährbad-Lösung des Versuches suspendiert. Die so vorbehandelte Menge wurde wieder auf Badertemperatur gebracht und dem Nährbad langsam beigegeben (d. h. also 0,5 : 100). Höhere Konzentrationen ergaben keine Änderung des Kurvenbildes. Der durchperlende Sauerstoff mischte Bad und Zusätze sehr rasch und gleichmäßig.

ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE

28 Versuche an Pansenstreifen

Tonus	Rhythmik herabgesetzt bis teilweise aufgehoben
erhöht	1
unverändert	15
herabgesetzt	12

Aus dieser Versuchsreihe erhalten wir ein sehr deutliches Resultat. Die Beeinflussung der Rhythmik ist ausschließlich eine Herabsetzung, eine teilweise (sog. Pausenschreiben) oder totale Lähmung. Der Tonus verändert sich ebenfalls oft im Sinne einer Herabsetzung, in der Mehrheit jedoch bleibt er sehr wenig oder gar nicht verändert. In einem einzigen Falle ist er erhöht.



Kurven 2, 3 und 4

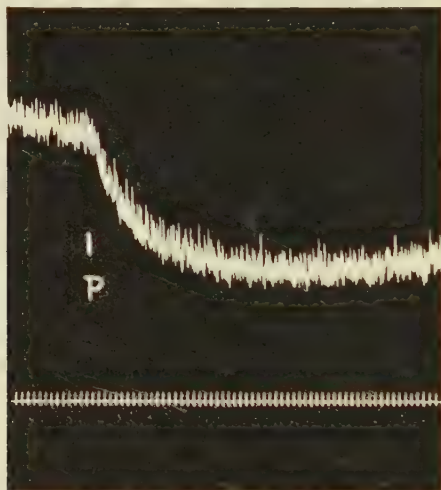
Einfluß von *Radix Gentianae plv.* auf den Pansen
P = Zugabe des Wurzelpulvers

Diese 3 Kurven lassen die verschieden starke Reaktion der Pansenwandung auf die Droge erkennen. Eigenartig ist die Einwirkung in Form einer Rhythmiksistierung, die eine gewisse Zeit andauert, dann plötzlich aufgehoben ist, um abermals wieder einzusetzen. Hier handelt es sich um sehr empfindliche Pansenwandstücke, bei denen eine mehr oder weniger starke Lähmung der nervösen oder kontraktile Einheiten vorliegt. Die Reizung oder deren Beantwortung wird für längere Zeit unterbrochen, um dann allmählich nach immer kürzer werdenden Pausen die Rhythmik wieder aufzunehmen.

Die Wirkung des Enzianwurzelpulvers ist also deutlich und zeigt eine mittelgradige Tonussenkung und eine starke bis totale Hemmung der Rhythmik.

DIE WIRKUNGEN AM LABMAGEN

Bereits eine Konzentration von 0,1 : 100 bewirkt beim gleichbehandelten Labmagenstreifen eine sehr deutliche Tonussenkung. Die rhythmischen Bewegungen jedoch werden in keiner Art beeinträchtigt.



Kurve 5

Einfluß von Radix Gentianae plv. auf den Labmagen
P = Zugabe des Wurzelpulvers

2. Extractum Gentianae

DIE WIRKUNG AM PANSEN

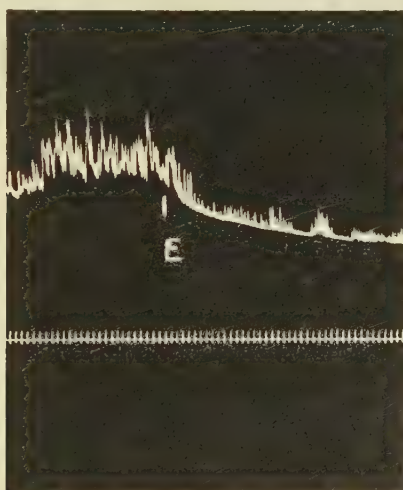
Der Extrakt wurde der Konzentration entsprechend in der Menge von 1,5 bis 1,7 g verwendet. Die Versuchsportion konnte direkt in 10 ccm der entsprechenden Nährbadlösung in vorgewärmtem Gefäß aufgelöst, in feinem Strahl dem Bade wieder zugegeben werden.

ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE

23 Versuche an Pansenstreifen

Tonus	Rhythmik herabgesetzt bis teilweise aufgehoben
erhöht	—
unverändert	10
herabgesetzt	13

Auch diese Versuchsreihe zeigt deutlich, daß bei starker bis totaler Dämpfung der Rhythmik auch der Tonus mehrheitlich herabgesetzt ist, keinesfalls erhöht. Somit liegt die Wirkung des Extraktes in gleicher Richtung wie diejenige des Pulvers.



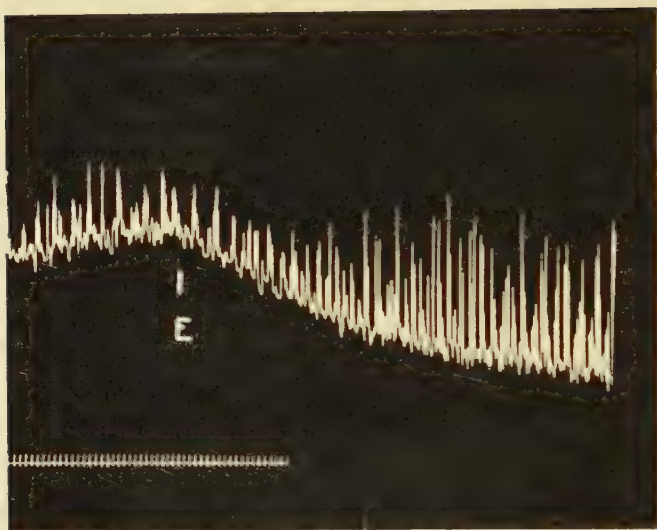
Kurve 6

Einfluß von *Extractum Gentianae* auf den Pansen
E = Zugabe des Extraktes

Sehr deutlich ist hier die Herabsetzung der Rhythmik wie auch des Tonus. Auch bei der Extraktwirkung ist das Pausenschreiben bei sehr empfindlichen Streifen zu beobachten.

DIE WIRKUNG AM LABMAGEN

Die Reaktion des isolierten Labmagensstreifens auf den Enzianextrakt ist sehr deutlich und zeigt sich in einem krassen Abfall des Tonus. Die Beeinflussung der Rhythmik dagegen ist kaum oder überhaupt nicht zu beobachten.



Kurve 7

Einfluß von Extractum Gentianae auf den Labmagen
E = Zugabe des Extraktes

3. Die Gentiana-Glykoside

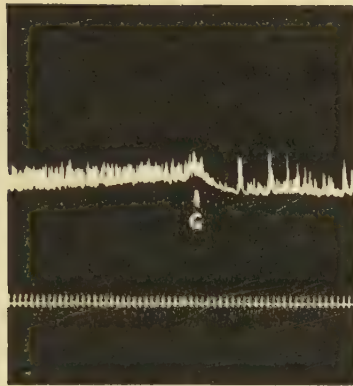
Die uns zur Verfügung gestellte Glykosidfraktion wurde in den Versuchsmengen von je 2 gr verwendet. Dies entspricht zufolge der Natriumsulfatbeimischung einer effektiven Reinglykosiddosis von ca. 0,66 gr (d. h. also 0,066 : 100). Parallelversuche mit größeren und kleineren Mengen bewirkten keine wesentlichen Bildunterschiede.

ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE

30 Versuche an Pansenstreifen

Tonus		Rhythmik	
		herabgesetzt bis teilweise aufgehoben	
erhöht			1
unverändert			22
herabgesetzt			7

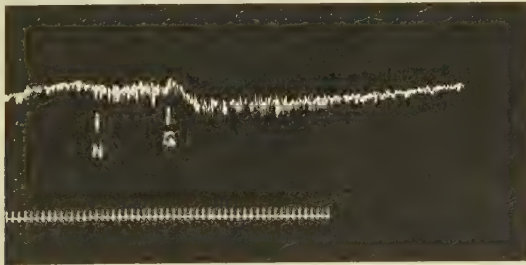
Die Einwirkung der Glykoside ist ebenfalls recht eindrucklich. Wie in den obigen Versuchszusammenstellungen ist auch hier die absolut negative Beeinflussung der Rythmik vorhanden. Dagegen wird der Tonus der Streifen nur geringgradig in herabsetzender Tendenz verändert.



Kurve 8

Einfluß der Gentiana-Glykoside auf den Pansen
G = Zugabe der Glykoside

Das Natriumsulfat, auch in höheren Dosen, beeinflusst die Tätigkeit der Streifen nicht, die nachträgliche Zugabe von Glykosiden ergab wiederum die oben erwähnte Kurve.



Kurve 9

N = Zugabe von Natriumsulfat
G = Zugabe der Glykoside

4. Oleum Gentianae

In der Droge kommt nur sehr wenig ätherisches Öl vor. Um ein angepaßtes Konzentrationsverhältnis innezuhalten, kamen nur Milligramme der Substanz in Betracht.

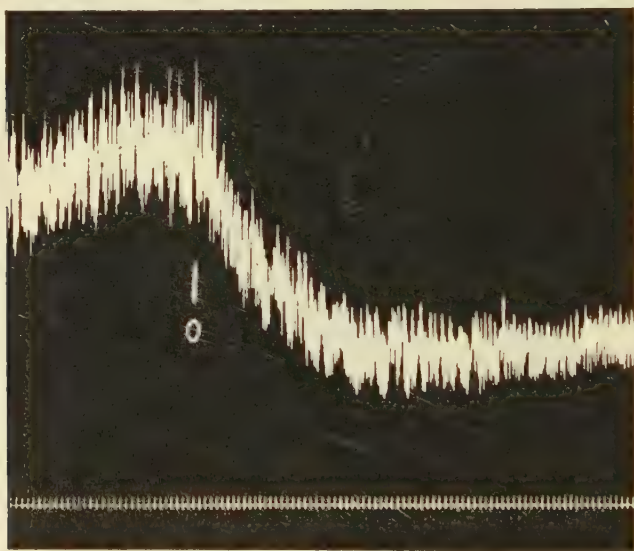
Als dauernd gleichmäßige Dosierung wurde 0,5 gr Öl in 4 ccm Äther aufgelöst, durch einen ausgemessenen Löschblattstreifen aufgenommen und dieser in solche Streifen geschnitten, daß die anhaftende Ölmenge nach Verdunsten des

Äthers theoretisch 1,25 mgr betrug.

In den Versuchen wurden anfangs 10 Streifen für einen Versuch verwendet, das entspricht 12,5 gr Enzianwurzelpulver, wenn ein Ölgehalt von 0,1 % angenommen werden darf. Später steigerten wir die Ölmenge auf 0,5 gr Substanz, was dem Präparat gegenüber eine Ölkonzentration von 0,5 auf tausend entsprach.

Um das leichtflüchtige Öl möglichst fein in der Tyrodelösung verteilen zu können, wurde es entweder in 20 ccm vorgewärmter Lösung sehr eingehend durchgeschüttelt oder mit Hühnereigelb, Hühnereiweiß oder mit Bolus alba innigst verrieben.

Die Versuche lieferten kein sehr befriedigendes Resultat. Von 15 Versuchen erhielten wir nur von 5 außerordentlich empfindlichen Pansenstreifen sehr eindruckliche Bilder.



Kurve 10

Die Einwirkung des Enzianöles auf den Pansen
O = Zugabe des Öles

Bei unbedeutender, negativ beeinflusster Rhythmik ist die Tonussenkung sehr stark. Bei den übrigen 10 Versuchen war die Rhythmik nur für kurze Zeit meist sehr stark gehemmt, die Tonusänderung jedoch konnte nicht mehr deutlich erkannt werden.

Zur objektiven Beurteilung der pharmakologischen Wirkung am überlebenden, isolierten Pansen- oder Labmagenstreifen werden nur sehr deutliche Veränderungen

herangezogen, obwohl auch bei geringen Abweichungen von der Normalkurve gleichgerichtete Veränderungen mit Sicherheit erkannt und gedeutet werden können. Die Wirkung der *Radix Gentianae* liegt also nach unseren Versuchen in einer Senkung des Tonus und der rhythmischen Bewegungen. Dabei ist gegenüber dem Wurzelganzpulver die Wirkung des Extraktes und insbesondere diejenige der Reinglykoside stärker auf die Rhythmikverminderung und Frequenzveränderung als auf die Tonussenkung ausgerichtet.

Demnach unterscheiden wir zwei prinzipielle Wirkungsfaktoren in der Gesamtdroge:

1. *die Komponente des Enzianöls und die Alkaloide.* Das uns zur Verfügung stehende alte Öl ergab Versuchsergebnisse, wie sie dem allgemeinen Charakter der ätherischen Öle zukommen. Man darf annehmen, daß frisches Öl, in frischer Droge das Öl und die Alkaloide zusammen, den Tonus mindestens gleichsinnig beeinflussen.

2. *die Glykoside.* Diese bilden neben den Alkaloiden den Wirkungsteil des Trockenextraktes. Dieser, noch deutlicher aber die Gesamtglykoside, haben ausgeprägtere Wirkung auf die Rhythmik und die Pendelbewegungen, wobei der Tonus nur geringgradig beeinflußt wurde.

An der Magenmuskulatur besteht die Wirkung nach spasmolytischer und sedativer Richtung. Worauf der Wirkungsunterschied zwischen Extrakt und Glykosiden beruht, ist nicht sicher festzustellen. Ob und wie weit die Alkaloide allein oder in Gemeinschaft mit anderen Bestandteilen der Droge mitwirken, zeigen unsere Versuche leider auch nicht.

B. Die Beeinflussung der Gärung durch *Radix Gentianae* plv., *Extractum Gentianae siccum*, *Gentiana-Glykoside* und durch *Oleum Gentianae*

1. Einleitung

In diesem Teil soll untersucht werden, wie sich die Droge auf die Gärung des Panseninhaltes beim Rind verhält. Dementsprechend wurden verschiedenste Pansen-säfte im Verlauf einer ganzen Fütterungsperiode auf ihre Gärfähigkeit untersucht, und die Versuchswerte mit dem Basiswert der Gärstärke des gleichen Saftes ohne Zusätze verglichen.

Die hauptsächlichsten Gase, welche durch den Ruktusakt aus den Vormägen entleert werden müssen, entstehen teilweise aus der Eiweißzersetzung durch die Bakterien, in der Hauptsache aber durch die Gärung der Kohlenhydratgruppe.

2. Das Versuchsmaterial

a) Der Pansensaft

Dieser wurde dem noch warmen, zur Entleerung des Inhaltes eben geöffneten Vormägensackes entnommen. Dabei wurde unter den oberliegenden festen Futtermassen der je nach Fütterung und Tränkung dünnere Futterbrei von Hand ausgedrückt und direkt in Flaschen abgefüllt. Im Institut wurde er mittels einer Handpresse durch eine dünne, neutrale und keimfreie Watteschicht gepreßt, um ihn von den gröberen Futterteilchen zu trennen. Die Farbe des so entstandenen Pansensaftes schwankte je nach der Fütterung zwischen grün und braun. Die H-ionenkonzentration lag bei allen Säften immer auf der alkalischen Seite.

Ließ man den Pansensaft auch nur kurze Zeit stehen, so zeigte sich (wie auch Lienert [29], Ghilardi [17] und Stücklin [49] angeben) eine deutliche Schichtung, was im Zentrifugat besonders schön zu erkennen ist. Der Bodensatz enthält neben Futterteilen die großen Infusorien. Dann folgt eine Zone mit kleinen, sehr beweglichen Infusorien, und darüber ist der dünne, flüssige Anteil, der neben den feinsten Futterpartikeln die ganze Schar der Bakterien enthält.

b) Die verwendeten Stoffe

1. *Das Infus*: 2 gr des Pulvers werden mit 100 ccm kochendem, destilliertem Wasser überschüttet und eine halbe Stunde stehen gelassen.

2. *Die Digestion*: 2 gr des Pulvers werden in 100 ccm destilliertem Wasser 5 Minuten lang geschüttelt und eine halbe Stunde bei 38° C im Brutschrank stehen gelassen.

3. *Extractum Gentianae*: um die gleiche Konzentration beizubehalten, wurden 0,66 gr des offizinellen Extraktes in 100 ccm destilliertem Wasser aufgelöst.

4. *Extractum Gentianae an Zellulose gebunden*: bei diesem zu Versuchszwecken hergestellten Präparat wurde der Enziantrockenextrakt der Pharmakopoe in dem Verhältnis an Zellulose gebunden, daß die Gesamtmenge gerade dem Enzianwurzelpulver entspricht. Somit gelangte auch hier eine 2prozentige Aufschwemmung in destilliertem Wasser zur Anwendung.

5. *Die Gentiana-Glykoside*: diese wurden zusammen mit ihrer doppelten Menge Natriumsulfat ebenfalls in einer 2prozentigen Lösung verwendet.

6. *Oleum Gentianae*: wie für die Versuche mit den Pansenstreifen zubereitet, wurde auch hier die Methode der Löschblattstreifchen verwendet; der Ölgehalt eines einzelnen Streifchens betrug 1,25 mgr. Um einen Verlust leichtflüchtiger Ölfraktionen beim Anwärmen des Pansensaftes zu vermeiden, wurde die Versuchssubstanz erst beim Verschließen der Flaschen zugesetzt.

7. *Die Glukose*: der Zucker wurde in 5prozentiger Lösung dem Pansensaft beigemengt, um die Gärförderung zu beobachten.

8. *Der Medicagoextrakt:* *Medicago sativa* L. oder Luzerne ist durch ihren hohen Gehalt an Eiweiß ein außerordentlich gutes Gärmaterial. Um die Gärungsfähigkeit des Pansensaftes zu verstärken, gelangte in gewissen Versuchen eine Medicagoaufschwemmung von 4 gr Pflanzenpulver in 100 ccm 1prozentiger Zuckerkrlösung, 60 Minuten im Brutschrank aufbewahrt, zur Anwendung. Besonders bei an Grünfutter armen Pansensäften zeigte sich die gärfördernde Tendenz deutlich.

c) *Die Methodik*

Um die entwickelte Gasmenge bei der Pansensaftgärung zu messen, verwendete ich in Vorversuchen die Saccharometermethode, bei welcher die Gasmenge direkt abgelesen werden konnte. Da jedoch die groben, makroskopischen Partikel durch die Gärung an die Oberfläche getrieben werden, mußte vor der Ablesung diese feste Masse zuerst durch Schütteln und Drehen weggeschwemmt werden. Dies verzögerte die Ablesung und machte die Methode unpraktisch und ungenau. Deshalb wurden die Hauptversuche alle an Quecksilbermanometerbatterien ausgeführt. Parallelgärungen, wie sie *Lienert* (29) an der Warburg-Apparatur machte, erlaubten die Anwendung.

d) *Der Vorgang*

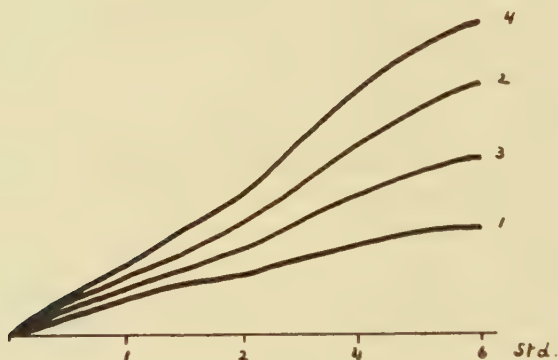
Nachdem der dauernd gut gerührte Pansensaft abgefüllt und das entsprechende Versuchsmaterial beigemischt war, wurden die Flaschen kurz geschüttelt und während 10 Minuten offen in das Wasserbad von 38,5° C gestellt. Dann erfolgte der Anschluß an die Manometer, und der Stand der Marken wurde bei unseren Versuchen nach 1, 2, 4 und 6 Stunden abgelesen. Um die Resultate möglichst genau zu erhalten, wurde jede Gärprobe doppelt oder vierfach angesetzt und das Mittel daraus als entsprechender Gärgrad betrachtet. Es muß hier beigefügt werden, daß die Gärgrößen immer ungenau sind und auch Proben mit gleichem Material Schwankungen von einigen Millimetern ergeben können. Dies beruht auf der zu wenig homogen verteilten Gärflüssigkeit. Es ist praktisch unmöglich, die Partikel verschiedenster Größen, die Infusorien und die Bakterien selbst in ihrer Zahl absolut gleichmäßig zu verteilen. Gänzlich ausgeschlossen ist die Verteilung im Sinne ihrer Leistungsfähigkeit. Diese Mängel führen immer zu den erwähnten Streuungen, die aber im Vergleich zu der Gesamtgärgröße immer so klein sind, daß die Deutlichkeit der Resultate nie beeinträchtigt worden wäre.

e) *Die Versuchsergebnisse*

1. *Radix Gentianae plv.*

Es wurde das Verhältnis zwischen Pansensaft und *Radix Gentianae* mit und ohne Medicagozusatz untersucht. Die erhaltenen Kurven zeigen deutlich die Zu-

nahme der Gärung. Sie ist umso deutlicher, je mehr gärfähiges Material zugegeben worden ist.



Kurve 1

Zu je 27 ccm des gleichen Pansensaftes waren zugesetzt:

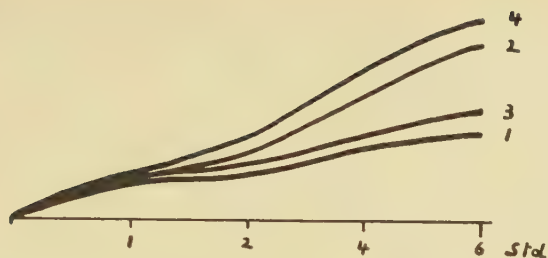
- 6 ccm destilliertes Wasser (1)
- 3 ccm Medicogoaufschwemmung + 3 ccm destilliertes Wasser (2)
- 3 ccm Enziandigestion + 3 ccm destilliertes Wasser (3)
- 3 ccm Enziandigestion + 3 ccm Medicogoaufschwemmung (4)

Die Werte stammen von 20 verschiedenen Pansensäften, wobei die Versuchsserien 1 und 2 in doppeltem, 3 und 4 in vierfachem Versuche angesetzt worden sind.

In der Berechnung des arithmetischen Mittels und der ersten Abweichung (*Ther* [52a]) ergab sich, daß die Werte über 70 % innerhalb der Streuungszonen lagen.

2. Extractum Gentianae

Es wurde das Verhältnis zwischen Pansensaft und dem Extrakt mit und ohne Medicogozusatz untersucht. Hier zeigt sich durch Wegfall von Gärgut eine bedeutende Schwächung der entwickelten Gasmengen.



Kurve 2

Zu je 27 ccm des gleichen Pansensaftes waren zugesetzt:

6 ccm destilliertes Wasser (1)

3 ccm Medicagoaufschwemmung + 3 ccm destilliertes Wasser (2)

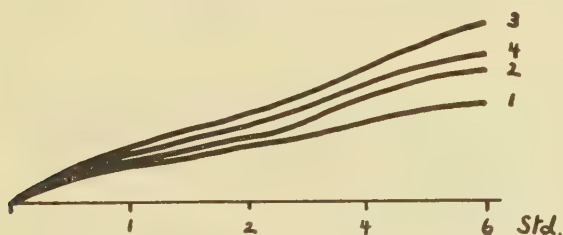
3 ccm Enzianextrakt + 3 ccm destilliertes Wasser (3)

3 ccm Enzianextrakt + 3 ccm Medicagoaufschwemmung (4)

In dieser Versuchsreihe lagen 80 % der Werte innert der Streuungsgrenzen.

3. Radix Gentianae und Extractum Gentianae

In dieser Versuchsanordnung wurde das Verhältnis zwischen Pansensaft und dem unfiltrierten, dem filtrierten Enzianwurzelpulverinfus und dem Enzianextrakt untersucht. Dabei zeigt das filtrierte, seines meisten Gärgutes beraubte Infus keine deutlich vermehrte Gärung dem Extrakt gegenüber. Kleinste Zelluloseteilchen scheinen als fördernde Substanz mitgewirkt zu haben.



Kurve 3

Zu je 27 ccm des gleichen Pansensaftes waren zugesetzt:

3 ccm destilliertes Wasser (1)

3 ccm Enzianextrakt (2)

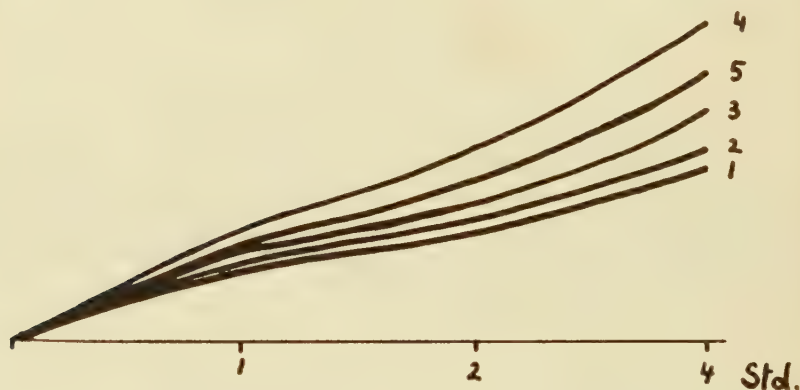
3 ccm unfiltriertes Infus des Wurzelpulvers (3)

3 ccm filtrierte Infus des Wurzelpulvers (4)

Die Werte stammen wiederum von 20 verschiedenen Pansensäften, und alle Versuche wurden im Doppelversuch angestellt. Auch hier lagen über 70 % der Einzelergebnisse in der Streuungszone.

4. Extractum Gentianae an Zellulose gebunden

Auch bei dieser Gärkontrolle liegt nochmals ein Vergleich vor und zusätzlich die Prüfung der extrakthaltigen Zellulosegranula. Deutlich tritt der Effekt der Zellulose als Gärförderer hervor, jedoch nicht in der Intensität wie beim Wurzelpulver. Die übrigen Kurven sind den vorhergehenden gleich und sollen die Resultate nochmals erhärten.



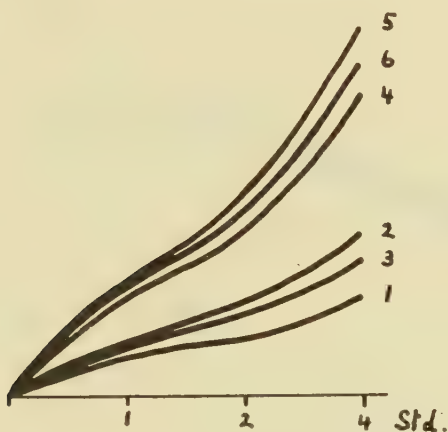
Kurve 4

Zu je 27 ccm des gleichen Pansensaftes waren zugesetzt:
 3 ccm destilliertes Wasser (1)
 3 ccm Enzianglykosidlösung (2)
 3 ccm Enzianextrakt (3)
 3 ccm Enziandigestion (4)
 3 ccm Extrakt-Zelluloseaufschwemmung (5)

Die Werte stammen von 10 verschiedenen Pansensäften, und jede Gärung wurde doppelt durchgeführt.

5. Radix Gentianae und Extractum Gentianae mit Glukosezusatz

Es wurde der Zusatz von Glukose zum Pansensaft, Enzianwurzelpulver und Enzianextrakt geprüft. Bei den Proben mit Zucker zeigte sich eine fast proportional vermehrte Gasentwicklung.



Kurve 5

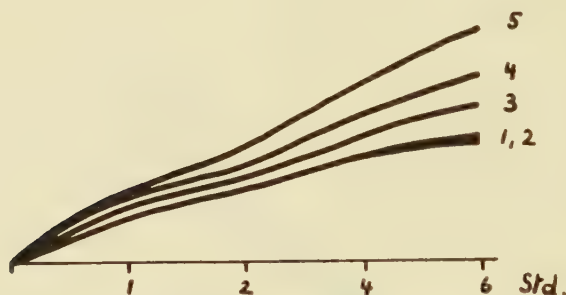
Zu je 27 ccm des gleichen Pansensaftes waren zugesetzt:
 6 ccm destilliertes Wasser (1)
 3 ccm Enziandigestion + 3 ccm destilliertes Wasser (2)
 3 ccm Enzianextrakt + 3 ccm destilliertes Wasser (3)
 3 ccm Glukoselösung + 3 ccm destilliertes Wasser (4)
 3 ccm Enziandigestion + 3 ccm Glukoselösung (5)
 3 ccm Enzianextrakt + 3 ccm Glukoselösung (6)

Die Werte sind ebenfalls von 20 verschiedenen Pansensäften, und jeder Versuch wurde im Doppel ausgeführt. In der toleranten Streuungszone lagen ca. 62 % aller Werte.

6. Radix Gentianae, Extractum Gentianae und die Enzianglykoside

Diese Vergleichsübersicht soll darstellen, wie stark die Pulverdroge, der Extrakt und die Reinglykoside die Gärfähigkeit je nach Gärgut zu steigern vermögen.

Nebenbei wurde die Einwirkung des Natriumsulfates überprüft, damit dessen Zusatz bei den Glykosiden nicht unbeachtet blieb. Deutlich hebt sich die erwartete Stufung je nach Zusammensetzung hervor. Die Natriumsulfatkurve deckt sich in den 6 Stunden Gärdauer fast absolut mit derjenigen des Pansensaftes.



Kurve 6

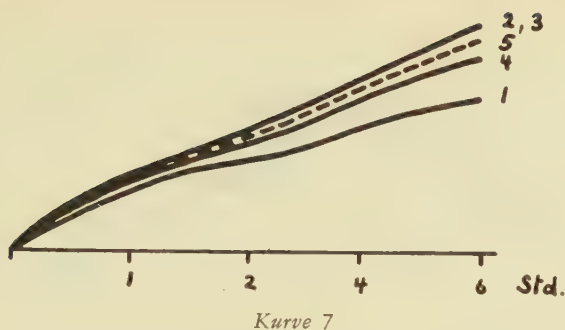
Zu je 27 ccm des gleichen Pansensaftes waren zugesetzt:

- 3 ccm destilliertes Wasser (1)
- 3 ccm Natriumsulfatlösung (2)
- 3 ccm Enzianglykosidlösung (3)
- 3 ccm Enzianextrakt (4)
- 3 ccm Enzian digestion (5)

Die Werte stammen von 20 verschiedenen Pansensäften, und alle Einzelgärungen wurden doppelt ausgeführt.

7. Oleum Gentianae

Hier wurde die Einwirkung des Enzianöles auf die Gärung des Pansensaftes mit Medicagozusatz überprüft. Die Proben mit der dem Enzianwurzelpulver enthaltenden Ölgehalt angepaßten Konzentration zeigten eine deutliche, jedoch nicht sehr starke Gärverminderung. Die vierfache Erhöhung der Ölkonzentration aber ergab eine leichte Vermehrung der Gasmenge, sie erreichte jedoch diejenige des Pansensaftes mit Medicagozusatz nicht.



Zu je 30 ccm des gleichen Pansensaftes waren zugesetzt:

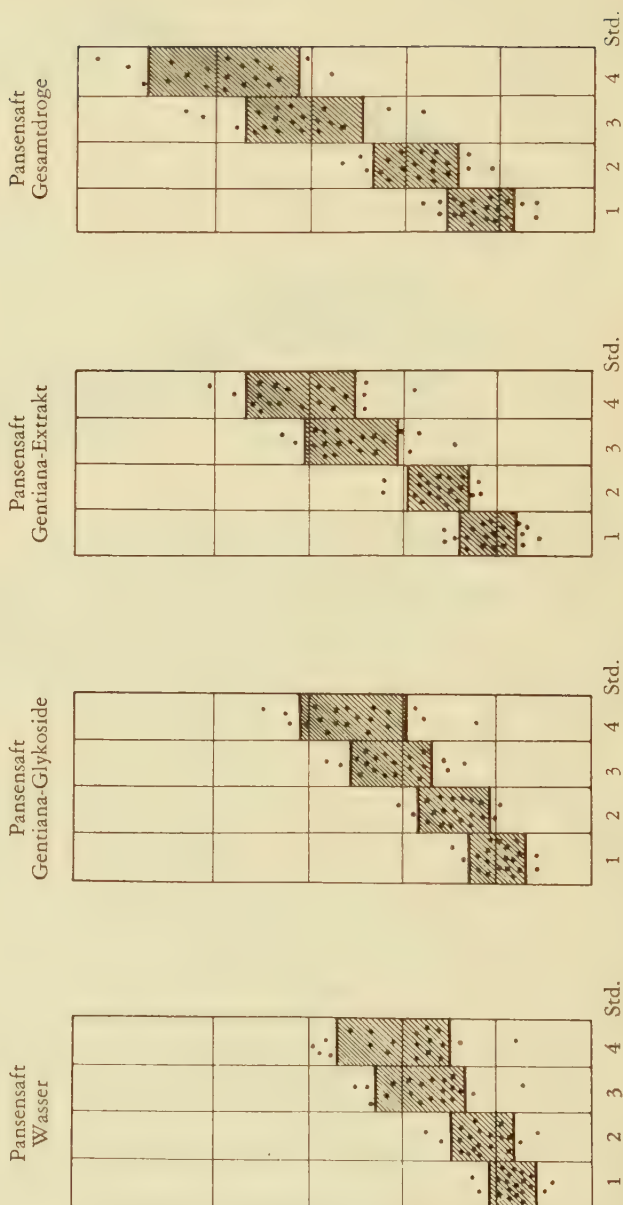
- 3 ccm destilliertes Wasser (1)
- 3 ccm Medicagoaufschwemmung (2)
- 3 ccm Medicagoaufschwemmung + 1 Streifen Filtrierpapier (3)
- 3 ccm Medicagoaufschwemmung + 1 Streifen Enzianöl (4)
- 3 ccm Medicagoaufschwemmung + 4 Streifen Enzianöl (5)

Diese Werte stammen von 11 verschiedenen Pansensaften, wobei 1, 2, 3 und 5 im doppelten, 4 im vierfachen Versuch angesetzt worden sind.

Die folgende Tabelle charakterisiert die Streuung der 20 Einzelgärungen nach 1, 2, 4 und 6 Stunden. Die feldabgrenzenden Linien sind die Streuungsgrenzen. Alle Werte, die außerhalb dieser Linien liegen, gelten nicht mehr als signifikant für die Eindeutigkeit der Versuche. Trotz der individuellen Gärkraft des einzelnen Saftes erkennen wir deutlich die gemeinsame Wirkungsrichtung der Versuchsmethoden im allgemeinen Sinne einer Gärungsförderung.

Sehr eindrucklich zeigen die Gärversuche, daß die Droge Radix Gentianae sehr viel Gärgut enthält. Der hohe Gehalt an Glykosiden und Zellulosepartikeln muß die Pansenfauna begünstigen, was wir aus der Gasbildung als Folge eines allgemein erhöhten Umsatzes schließen. Nach dem Gehalt an Gärgut deutlich gestuft, zeigt der Verlauf der Kurven die rein gärfördernde Tendenz. Die Hemmung der Gasentwicklung durch das Enzianöl ist ebenfalls deutlich, aber auch hier entspricht das Resultat nicht restlos den aus den Literaturangaben gebildeten Erwartungen, sollte sich doch bei Erhöhung der Konzentration ein betonterer Unterschied einstellen. Es scheint die Hemmung des Wachstums oder gar die Abtötung der Panseninfusorien und der Bakterien in den ersten 10 Stunden nicht besonders intensiv zu sein.

EINFLUSS DER GENTIANA-STOFFE AUF DIE GASBILDUNG DES PANSENSAFTES



IV. SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Die *Radix Gentianae der Pharmakopoea Helvetica V.* zeigt an dem überlebenden, isolierten Pansen- und Labmagenstreifen allgemein eine Senkung des Tonus und der rhythmischen Bewegungen; diese ist durch die Glykosidkomponente der Droge bedingt.

2. Die *Radix Gentianae der Pharmakopoea Helvetica V.* wirkt hauptsächlich durch ihren überwiegenden Anteil an Glykosiden und durch die Zelluloseteilchen des Wurzelgerüsts gärfördernd. Die Gärhemmung des Enzianöles ist dem fördernden Anteil der Droge unterlegen und braucht nicht berücksichtigt zu werden.

Im Gesamtkomplex der beim Rinde innerlich verabreichten *Gentiana* können auch Wirkungen an Wand und Inhalt des Pansens in Betracht kommen, welche wohl unabhängig sind von Reflexen, die von der Geschmacksempfindung ausgehen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. *Andres, J.* (1928): Über den Magen der Wiederkäuer, Schw. Arch. f. Tierheilk. 70. S. 225
2. *Boccaccio, C. e Invernì*, (1933): Piante medicinali e loro estratti in terapia, edit. 4, L. Cappelli, Bologna, S. 185
3. *Bonanni* (1905): Einfluß der Bittermittel auf die Magensekretion, Arch. di farmacologia sperimentale e scienze affini, 4. S. 453
4. *Bourquelot et Hérissey* (1902): Les sucres de la poudre et de l'extrait de gentiane; préparation du gentiobiose en partant de ces médicaments, 6. Ser. 13. S. 513
5. *Brack, A.* (1933): Über das Enzianwurzelöl, Promotionsarbeit ETH Zürich, S. 58
6. *Bridel* (1911): Variation dans la composition de la racine de Gentiane au cours de la végétation d'une année, J. Pharm. Chim. 7. Ser. 3. S. 294
7. *Bridel* (1925): zit. Kroeber (26)
8. *Buchheim und Engel*: zit. Tschelzoff (54)
9. *Colin, G.*: zit. Mangold (32)
10. *Elery, R., Becker und Talbott* (1929): zit. Mangold (32)
11. *Ellenberger, W. und Scheunert, A.* (1910): Lehrbuch d. vergl. Physiol. d. Haussäuget., Parey, Berlin. S. 287
12. *Ellenberger, W. und v. Schumacher, S.* (1914): Grundriß d. vergl. Hist. d. Haussäuget., Parey, Berlin. S. 163
13. *Flamm, S., Kroeber, L. und Seel, H.* (1940): Pharmakodynamik deutscher Heilpfl., Lehrb. d. Arzneipflanzenther. Hippokrates-Verlag Marquardt & Cie., Stuttgart. S. 69
14. *Flück, H.* (1950): Unsere Heilpfl., 2. Ausg. Ott-Verlag Thun. S. 90
15. *Foust, H.* (1929): zit. Stücklin (48)
16. *Fröbner, E.* (1946): Lehrb. d. Arzneimittellehre f. Tierärzte, 17. Aufl. F. Enke, Stuttgart. S. 134
17. *Graf, B.* (1951): Beitrag z. Frage d. Verhaltens v. Bleimennige im Pansen d. Rindes, Diss. Zürich
18. *Graf, H.* (1949): Vorlesung ü. Pharmakologie
19. *Graf, H.* (1951): Zur Pharmakologie d. Vormagensystems, Schw. Arch. f. Tierheilk. 93. Sonderheft April, S. 35
20. *Graf, H. und Delak, M.* (1951): Über d. Wirkg. v. Novaminsulfon u. Magnopyrol auf d. cholinergischen Muskeltonus d. Pansens b. Rinde, Schw. Arch. f. Tierheilk. 93. S. 1
21. *Hertwig, C. H.* (1872): Handb. d. prakt. Arzneimittellehre f. Tierärzte, 5. Aufl. S. 94
22. *Hoyer und Waiky*: zit. Meßmer (34)
23. *Invernì und della Beffa*: Manuale di fitoterapia, edit. 3, S. p. A. Milano, S. 231
24. *Jaretsky, R.* (1949): Lehrb. d. Pharmakognosie, 2. Aufl. Vieweg u. Sohn, Braunschweig. S. 164
25. *Karrer, P.* (1950): Lehrb. d. org. Chemie, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart. S. 393
26. *Kroeber, L.* (1934): Das neuzeitl. Kräuterbuch, Hippokrates-Verlag, GmbH. Stuttgart-Leipzig, Bd. 1. S. 121
27. *Kromayer* (1862): Über d. Enzianbitter, Arch. Pharmaz. 160. S. 27
28. *Lère* (1902): Thèse de Lyon, zit. Nagel (36)
29. *Lienert, E.* (1950): Die Pharmakotherapie d. Tartarus stibiatus auf d. Pansen, Wiener Tierärztl. Monatsschrift, 37. S. 677
30. *Madaus* (1938): Lehrb. d. biolog. Heilmittel, Abtlg. 1. Heilpfl. Thieme, Leipzig. S. 1437
31. *Mahler, P.* (1929): zit. Brack (5)
32. *Mangold, E.* (1929): Handb. d. Ernährung u. d. Stoffwechsels d. landwirtschaftl. Nutztiere als Grundlage d. Fütterungslehre, 2. Bd. Verdauung und Ausscheidung, Springer, Berlin. S. 193

33. Merz, K. W. (1948): Grundlagen d. Pharmakologie, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. S. 22
34. Meßmer, M. K. (1941): Untersuchung ü. d. Konservierung u. Wertbestimmung d. Wurzel v. *Gentiana lutea*, Promotionsarbeit Zürich
35. Moller, K. O. (1947): Bitterstoffe u. andere Stomachica, Pharmakologie als Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie, Benno Schwabe & Co., Basel. S. 133
36. Nagel, W. (1905): Handb. d. Physiologie d. Menschen, 3. Bd. Physiologie d. Sinne, Vieweg u. Sohn, Braunschweig. S. 621
37. Osterwalder, R. (1920): Beiträge z. Kenntnis pharmaz. wichtiger Gentianawurzeln, Schw. Apotheker-Zeitung, 58. S. 201
38. *Pharmacopoea Helv. V.* (1941): S. 769. Stämpfli & Co., Bern
39. Reichmann, N. (1888): Experimentelle Untersuchungen ü. d. Einfluß d. bitteren Mittel auf d. Funktion d. gesunden u. kranken Magens, Zeitschr. f. klin. Medicin. 14. S. 177
40. Richard et Hazard (1943): Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie, 8 édit. Masson et Cie. S. 855
41. Rijn, J. J. L. (1900): Die Glykoside, Gebr. Borntraeger, Berlin. S. 363
42. Schinz, H. und Keller, R. (1909): Flora d. Schweiz, 3. Aufl. 1. Teil, A. Raustein, Zürich. S. 424
43. Schulz, H. (1940): Vorlesung ü. Wirkung u. Anwendung d. deutschen Arzneipfl. 3. Aufl. Haug, Saulgau. S. 133
44. Shinoda, J. (1926): zit. Meßmer (34)
45. Spörri, H. (1951): Physiologie d. Wiederkäuer-Vormägen, Sonderheft Schw. Arch. f. Tierheilk. 93. S. 1
46. Stebler, F. G. (1899): Beitrag z. Kenntnis d. Matten u. Weiden d. Schweiz, Landwirtschaftl. Jahrb. 13. Schweiz Landwirtschaftsdep. S. 87
47. Steinegger, E. und Weibel, T. (1951): Untersuchungen ü. d. Alkaloidgehalt offiz. Gentianaceen, Pharm. Act. Helv. 26. S. 259
48. Steinegger, E. und Weibel, T. (1951): Biologische Untersuchungen d. Gentianins, Pharm. Act. Helv. 26. S. 333
49. Stücklin, K. (1951): Pharmakologie d. Rhizoma Veratri an Wand u. Inhalt d. Pansens b. Rinde, Diss. Zürich
50. Tanret, M. G. (1905): Sur la Gentiopicroine, Bul. de la Soc. chim. de Paris, 33. 3. Bd. S. 1059
51. Tanret, M. G. (1905): Contribution à l'étude de la Gentiane, Thèse Paris
52. Tappeiner, H. (1883): zit. Mangold (32)
52. a. Ther, L. (1949): Pharmakolog. Methoden, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. S. 69
53. Togni, G. (1953): Untersuchungen ü. d. Cholinesterase i. d. Pansenwand d. Rindes, Diss. Zürich
54. Tschelzoff, M. (1886): Über d. Einfluß d. bitteren Mittel a. d. Verdauung u. Assimilation d. Eiweißkörper, Centralbl. f. d. medic. Wissenschaft, 23. S. 401
55. Tschirch, A. (1917): Handbuch d. Pharmakognosie, 2. Bd. 2. Abt. Tauchnitz, Leipzig. S. 1589
56. Uselli, F. (1930): Gli infusori ciliati che vivono nell'apparato digerente degli erbivori, Clin. vet. 53. S. 543, 625, 787
57. Wehmer, K. (1935): Die Pflanzenstoffe, Ergänzungsband z. 2. Aufl. Fischer, Jena. S. 93
58. Wehmer, K. (1931): Die Pflanzenstoffe, 2. Bd. 2. Aufl. Fischer, Jena. S. 972
59. Wester, J. (1926): Die Physiologie u. Pathologie d. Vormägen b. Rind, Schoetz, Berlin. S. 110

Herrn Prof. Dr. H. Graf

*spreche ich für die Überlassung des Themas und die anregende Unterstützung
bei der Arbeit meinen besten Dank aus*

